


T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA RENALAZIN DİÜRNAL KAN BASINCI RİTMİ, SOL VENTRİKÜL KİTLE İNDEKSİ VE ATEROSKLEROZ İLE İLİŞKİSİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MEVLÜT ÇERİ

DR.VEYSEL EROL

DENİZLİ

OCAK–2019




T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA RENALAZIN DİÜRNAL KAN BASINCI RİTMİ, SOL VENTRİKÜL KİTLE İNDEKSİ VE ATEROSKLEROZ İLE İLİŞKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MEVLÜT ÇERİ

DR.VEYSEL EROL

Doç. Dr. Mevlüt Çeri danışmanlığında Dr. VEYSEL EROL tarafından yapılan 'Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Renalazın Diürnal Kan Basıncı Ritmi, Sol Ventrikül Kitle İndeksi ve Ateroskleroz ile İlişkisi' başlıklı tez çalışması 25/01/2019 Tarihinde yapılan tez savunması sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Doç. Dr. Mevlüt ÇERİ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD Nefroloji Bilim Dalı
Doç. Dr. Mevlüt ÇERİ
Uzm. Tesc. No : 88704

ÜYE: Doç. Dr. Bülent HUDDAM

SAĞLIK BAKANLIĞI
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Doç. Dr. Bülent HUDDAM
İç Hastalıkları ve Nefroloji Uzmanı
Dip. No: 2833

ÜYE: Doç. Dr. Mustafa ÇELİK

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak. Hastanesi
İç Hastalıkları A.B.D.
Gastroenteroloji Kliniği
Yrd.Doç.Dr.MUSTAFA ÇELİK
İht.Tes.No:115109

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.**

.../.../....

**Pamukkale Üniversitesi**

**Tıp Fakültesi Dekanı**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın oluşmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Mevlüt ÇERİ ve uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimde birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman anlayış ve desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşime, anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**İÇİNDEKİLER** **SAYFA**

TEŞEKKÜR ..... IV
İÇİNDEKİLER ..... V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... VIII
TABLOLAR DİZİNİ ..... X
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... XI
ÖZET ..... XII
GİRİŞ ..... XII
GEREÇ ve YÖNTEM ..... XII
BULGULAR ..... XII
SONUÇ ..... XIII
ABSTRACT ..... XIV
İntroduction ..... XIV
Methods ..... XIV
Findings ..... XV
Results ..... XV
1. GİRİŞ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 1
2.1. Genetik ..... 1
2.2. Patofizyoloji ..... 1
2.3. Klinik Belirti ve Bulgular ..... 6
2.3.1. Hipertansiyon ..... 6
2.3.2. Kalp Kapak Patolojileri ..... 7
2.3.3. Ağrı ..... 7
2.3.4. Hematüri ..... 8
2.3.5. Nefrolitiyazis ..... 8

2.3.6. Karaciğer Kistleri ..... 8
2.3.7. Pankreas Kistleri ..... 8
2.3.8. Anevrizmalar ..... 9
2.3.9. Divertiküler Hastalık ve Herni ..... 9
2.3.10. Malignensi ..... 10
2.4. Laboratuvar Bulguları ..... 10
2.5. Tanı ..... 10
2.6. Prognoz ..... 12
2.7. Tedavi ..... 13
2.7.1. Hipertansiyon Tedavisi ..... 13
2.7.2. Hiperlipidemi Tedavisi ..... 13
2.7.3. Enfeksiyonların Tedavisi ..... 14
2.7.4. Nefrolitiyazis Tedavisi ..... 14
2.7.5. Hematüri Tedavisi ..... 14
2.7.6. Ağrı Tedavisi ..... 14
2.7.7. Hepatik ve Renal Kistlerin Tedavisi ..... 15
2.7.8. İntrakranial Anevrizmalar ..... 15
2.7.9. Renal Yetmezlik ..... 15
3. RENALAZ ..... 16
4. GEREÇ ve YÖNTEM ..... 18
4.1. Katılımcı Seçimi ..... 18
4.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri: ..... 18
4.1.2. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri: ..... 18
4.2. Serum Parametrelerin Değerlendirilmesi ..... 19
4.3. Karotis Arter İntima-media Kalınlığı Değerlendirilmesi ..... 20
4.4. SVK İndeks Değerlendirilmesi ..... 20

5. İSTATİKSEL ANALİZ ..... 21
6. BULGULAR ..... 22
6.1. Cinsiyet ..... 22
6.2. Yaş ..... 22
6.3. Eşlik Eden Hastalıklar ..... 23
6.4. Kullanılan İlaçlar ..... 23
6.5. Laboratuvar ..... 23
7. TARTIŞMA ..... 31
8. SONUÇ ..... 36
9. KAYNAKLAR ..... 37

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|---|---|
| **KBH** | Kronik böbrek hastalığı |
| **ACEİ** | Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü |
| **ARB** | Anjiotensin reseptör blokeri |
| **HT** | Hipertansiyon |
| **SDBY** | Son dönem böbrek yetmezliği |
| **DM** | Diyabetes mellitus |
| **PKD1** | Polikistik kidney disease-1 |
| **PKD2** | Polikistik kidney disease-2 |
| **ODPKBH** | Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı |
| **KK** | Kalsiyum kanal blokeri |
| **BB** | Beta bloker |
| **AB** | Alfa bloker |
| **LDH** | Laktat dehidrogenaz |
| **TSH** | Tiroid stimüle edici hormon |
| **BUN** | Kan üre azotu |
| **HGB** | Hemoglobin |
| **PLT** | Platelet |
| **Ca** | Kalsiyum |
| **Malb/cr** | Mikroalbumin/kreatinin |
| **NA** | Noradrenalin |
| **A** | Adrenalin |
| **EKO** | Ekokardiyografi |
| **TA** | Tansiyon |
| **EF** | Ejeksiyon fraksiyonu |
| **ALT** | Alanin amino transferaz |
| **AST** | Aspartat amino transferaz |
| **LDL** | Düşük dansiteli lipoprotein |
| **HDL** | Yüksek dansiteli lipoprotein |
| **SVK** | Sol ventrikül kitlesi |

| | |
|---|---|
| **SVKİ** | Sol ventrikül kitle indeksi |
| **IVS** | Interventricular septal thickness at end-diastole |
| **PWd** | Posterior wall thickness at end-diastole |
| **LVEDD** | LV end-diastolic dimension |
| **LVM** | Left ventricular mass |
| **AKBM** | Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu |
| **NADH** | Nikotinamind adenin dinükleotid |
| **ECM** | Ekstraselüler matriks |
| **mTOR** | Mammalian target of rapamycin |

## TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 1:** ODPKBH ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ..... 22
**Tablo 2:** Hipertansif ODPKBH'ların kullandığı antihipertansif ilaçlar..... 23
**Tablo 3:** Normotansif-hipertansif ODPKBH ve sağlıklı grubun biyokimyasal parametreleri ve renalaz düzeylerinin karşılaştırılması..... 24
**Tablo 4:** Normotansif-hipertansif ODPKBH ve sağlıklı grubun ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması ..... 25
**Tablo 5:** Normotansif-hipertansif ODPKBH ve sağlıklı grubun dipper-nondipper paternine göre karşılaştırılması ..... 25
**Tablo 6:** Normotansif-hipertansif ODPKBH ve sağlıklı grubun SVK, SVKİ ve karotis intima-media kalınlıklarının karşılaştırılması ..... 26
**Tablo 7:** Normotansif ve hipertansif ODPKBH'lı hastaların biyokimyasal parametreleri, SVK, SVKİ, AKBM'leri düzeylerinin karşılaştırılamsı..... 27
**Tablo 8:** Normotansif ODPKBH ile sağlıklı grubun karşılaştırması ..... 28
**Tablo 9:** Hipertansif ODPKBH ile sağlıklı grubun karşılaştırılması ..... 29
**Tablo 10:** Renalazın her bir grupta diğer parametrelerle olan korelasyonu..... 30

# ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Polisistinlerin yapısı ..... 2
**Şekil 2:** Polikistik böbrek hastalığında görülen selüler değişiklikler ..... 5
**Şekil 3:** ODPKBH'da intrarenal RAAS aktivasyonu ..... 7
**Şekil 4:** ODPKBH'lı hastanın manyetik rezonans görüntüleri ..... 12
**Şekil 5:** Renalazın üç boyutlu yapısı ..... 16

# ÖZET

## GİRİŞ

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPKBH), bilateral böbreklerde progresif kist oluşumuyla karakterize kalıtımsal bir hastalık olup son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) sık görülen nedenlerinden biridir. Renalaz enzimi son zamanlarda keşfedilen, büyük kısmı renal tübülüslerden sentezlenip katekolaminleri metabolize ederek tansiyon regülasyonunda görev alan bir enzimdir. Bugüne kadar renalaz enziminin hipertansiyon ve kardiyovasküler mortaliteyle ilişkisini gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte ODPKBH'da bu konuda bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, renalaz enziminin ODPKBH hastalarında diürnal kan basıncı ritmi, sol ventrikül kitle indeksi ve ateroskleroz ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Kliniğinde Ocak 2017- Ocak 2018 tarihleri arasında takip edilen 59 ODPKBH'lı (ortalama yaşı 37,7, %72,9 kadın) ve 36 sağlıklı gönüllü, tek merkezli prospektif çalışmamıza dahil edildi. Tüm hastalarda 12 saatlik açlığı takiben renalaz, noradrenalin, adrenalin, kreatinin (Cr), Na, K, ürik asit, TSH, sT4, LDL, HDL, trigliserid, total kolesterol, glukoz, albümin, hemogram ve spot idrar mikroalbumin/Cr oranı çalışıldı. Tüm katılımcılardan 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı (Mobil-O-Graph 24h PWA Monitor, I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany) ölçümü yapıldı, doppler USG ile karotis arter intima-media kalınlığı, ekokardiyografi ile sol ventrikül kitle (SVK) ve sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ)'leri hesaplandı. İstatiksel değerlendirmede veriler SPSS Version 22.0, Inc. Chicago, IL, USA programıyla analiz edildi.

## BULGULAR

ODPKBH'lı hastaların 21'i (%35) hipertansif, 38'i normotansif (%65) iken 36 katılımcı sağlıklı grupta idi. Renalaz düzeyi hipertansif ve normotansif ODPKBH'da, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla

69.7±90.02, 91.93±106.55, 16.9±51.4; p=0,042, p=0,001). Normotansif ODPKBH'lı grupta istatiksel açıdan anlamlı olmasa da renalaz düzeyi hipertansif gruba göre daha yüksek saptandı (sırasıyla 91.93±106.55, 69.7±90.02; p=0,486). Hipertansif ODPKBH'lı grupta sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) normotansif ve sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek tespit edildi (sırasıyla 92.2±20.9, 76.2±16.89, 68.6±12.75; p=0.0001). Normotansif ODPKBH'lı grup ile sağlıklı grup arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla 76.2±16.89, 68.6±12.75; p=0.216). Karotis intima-media kalınlığı açısından tüm gruplar arasında istatiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (0.59±0.16, 0.65±0.17, 0.58±0.1; p=0.442). Dipper-nondipper patern açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Normotansif ODPKBH'lı grupla sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında SVKİ değerlerinde anlamlı fark görülmedi (p=0,216). Tüm alt gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında renalaz düzeyi ile serum noradrenalin, adrenalin, Malb/Cr, GFH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**SONUÇ**

Çalışmamızda, normotansif ve hipertansif ODPKBH'lı hastalarda renalaz düzeyi sağlıklı gruba göre anlamlı oranda yüksek tespit edilse de sirkadiyen kan basıncı ritmi, SVKİ ve aterosklerozla ilişkisi gösterilememiştir, ancak bu konuda çok merkezli ve daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ABSTRACT

### İntroduction

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is an inherited disease characterized by progressive cyst formation in bilateral kidneys and is one of the common causes of end-stage renal disease (ESRD). The renalase is an enzyme that has recently been discovered, most of which is synthesized from renal tubules and metabolizes catecholamines, which is involved in the regulation of blood pressure. To date, there are studies showing the relationship of renalase between hypertension and cardiovascular mortality, although there is no data on this subject in ADPKD. In this study, we aimed to investigate the relationship of renalase enzyme with blood pressure diurnal rhythm, left ventricular mass index and atherosclerosis in ADPKD patients.

### Methods

A total of 59 ADPKD patients (mean age 37.7, 72.9%) and 36 healthy volunteers, who were admitted to the Nephrology Clinic of Pamukkale University Medical Faculty Department of Internal Medicine between January 2017 and January 2018, were included in our prospective study. In all patients, renalase, noradrenalin, adrenaline, creatinine (Cr), Na, K, uric acid, TSH, fT4, LDL, HDL, triglyceride, total cholesterol, glucose, albumin, hemogram and spot urine microalbumin / Cr ratio were studied. 24-hour ambulatory blood pressure was measured by Mobil-O-Graph 24h PWA Monitor, I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany in all participants. Carotid artery intima-media thickness measured by doppler USG and left ventricular mass (LVM) and left ventricular mass index (LVMI) were calculated by echocardiography. In statistical evaluation, the data were analyzed by SPSS Version 22.0, Inc. Chicago, IL, USA.

**Findings**

21 (35%) of the patients with ADPKD were hypertensive and 38 were normotensive (65%) and 36 participants were in the healthy group. Renalase level was significantly higher in hypertensive and normotensive ADPKD than in the healthy control group (69.7 ± 90.02, 91.93 ± 106.55, 16.9 ± 51.4; p = 0.042, p = 0.001, respectively). The renalase level was found to be higher than the hypertensive group in the normotensive ADPKD group, but not statistically significant (91.93 ± 106.55, 69.7 ± 90.02; p = 0.486, respectively). Left ventricular mass index (LVMI) was significantly higher in patients with hypertensive ADPKD compared to normotensive and healthy group (92.2 ± 20.9, 76.2 ± 16.89, 68.6 ± 12.75; p = 0.0001, respectively). There was no significant difference between the normotensive group and the healthy group (76.2 ± 16.89, 68.6 ± 12.75; p = 0.216, respectively). There was no statistically significant difference between the groups in terms of carotid intima-media thickness (0.59 ± 0.16, 0.65 ± 0.17, 0.58 ± 0.1; p = 0.442). No significant difference was found between the groups in terms of dipper-nondipper pattern. There was no significant difference in LVMI values between healthy volunteers and normotensive group (p = 0,216). When all subgroups were compared, there was no significant relationship between renalase level and serum noradrenalin, adrenaline, Malb / Cr and GFR.

**Results**

In our study, renalase level was significantly higher in patients with normotensive and hypertensive ADPKD compared with the healthy group, but its relationship with circadian blood pressure rhythm, LVMI and atherosclerosis could not be demonstrated, but multicenter and larger studies were needed.

# 1. GİRİŞ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH), 400 ila 1000 canlı doğumda görülen böbreğin yaygın kalıtsal bir bozukluğudur (1). Kadın ve erkekte görülme sıklığı benzer olmakla birlikte klinik genellikle sessiz olduğu için hastaların yaklaşık yarısının ömrü boyunca teşhis edilemediği tahmin edilmektedir (2). ODPKBH, renal replasman tedavisi alan hastaların % 8-10' unu oluşturmaktadır (3).

# 2. GENEL BİLGİLER

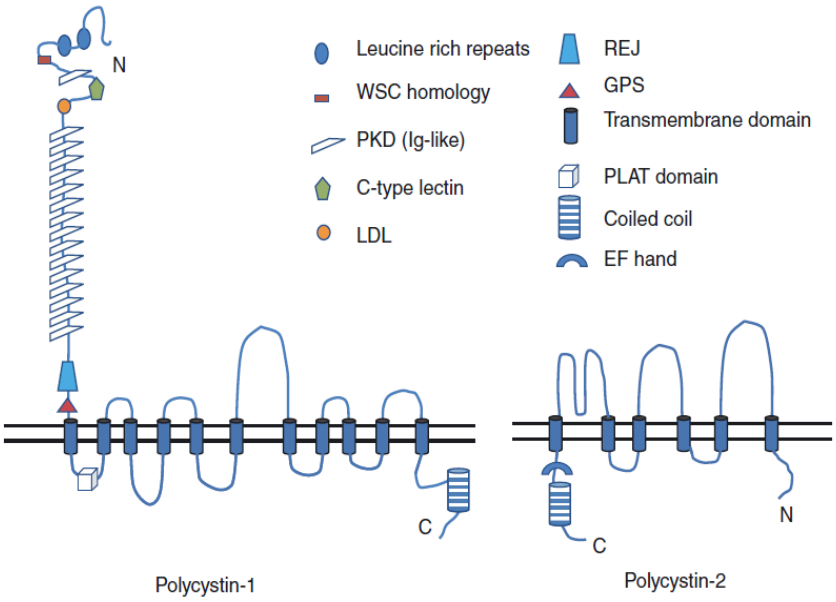
## 2.1. Genetik

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan ailelerin yaklaşık % 78'inde alfa-globin gen lokusuna sıkıca bağlı olan 16. kromozom üzerindeki PKD1, % 14'ünde ise 4. kromozom üzerindeki PKD2 geninde bir anormalliğe rastlanmıştır. Buna karşın ailelerin yaklaşık % 8'inde herhangi bir mutasyon saptanmamıştır. Son zamanlarda ise bazı ailelerde glukozidaz II alfa alt ünitesini (GANAB) kodlayan gende mutasyon belirlenmiştir (4). PKD2 gen mutasyonu olan hastalar, PKD1 gen mutasyonu olanlara göre daha az şiddetli fenotipe sahip olsa da sonuçta her iki mutasyon da progresif olarak böbrek fonksiyonlarında bozukluğa neden olabilmektedir (5). Kist gelişimi ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), PKD2 gen mutasyonu olan hastalarda daha ileri yaşlarda görülmektedir. SDBY saptanma yaşı PKD1 gen mutasyonu olanlarda ortalama 54.3 iken PKD2 gen mutasyonu olanlarda 74'tür (6). Bu yüzden, PKD2 gen mutasyonu olan hastaların aile taramasında yanlış negatif sonuçlara daha sık rastlanmaktadır. Ayrıca aynı mutasyonları taşıyan hastalarda da klinik bulgular farklılık gösterebilmektedir.

## 2.2. Patofizyoloji

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında patolojinin esas sebebi, PKD1 ve 2 genlerinde kodlanan polisistin 1 ve 2 proteinlerinin eksikliğidir. Polisistin 1 ve 2, epitelyal hücrelerin morfolojik konfigürasyonunu düzenlemek için birlikte işlev görmektedirler. Polisistin-1, hücre dışı N-terminal bölgesi, 11 transmembran

bölgesi ve hücre içi c-terminal bölgesi olan kompleks bir proteindir. Polisistin-2 ise nonselektif Ca-kanal bağımlı bir katyon kanalı olarak işlev görmektedir (Şekil 1). Polisistinler, embriyogenezde blastokist aşamasından itibaren erken dönemlerde ve sonrasında birçok farklılaşmış dokuda eksprese edilirler. Böbreklerde, epitelyal silyalarda heteromerik bir kompleks oluşturan polisistin-1 ve 2, mekano ve kemoreseptör olarak işlev görmektedir.




**Şekil 1:** Polisistinlerin yapısı (7)

Polisistin 1 ve 2 proteinlerinin birbirleriyle etkileşiminin mutasyon nedeniyle bozulması sonrasında gelişen ODPKBH'nın temel özelliği bilateral böbreklerde progresif artış gösteren ve SDBY'ye yol açabilen kistlerdir (8). Tüm hücrelerin patolojik geni taşımasına rağmen kist gelişiminin tüm nefronların sadece %1-2'sinde olması patogenezde ikinci vuruş hipotezini desteklemektedir. Bu hipoteze göre, bir allelde patolojik gen olduğunda fenotipik değişiklik olmazken somatik bir mutasyon sonucu diğer alleldeki normal gende bozukluk olduğunda hücrede patolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Somatik mutasyon olmadığı sürece, tüm hücrelerde anormal PKD1 geni olsa da diğer alleldeki normal PKD1 geni etkilenmediğinden dolayı yeterli miktar ve normal yapıda polisistin 1 sentezi gerçekleşebildiği için hiçbir kistik gelişim olmamaktadır. Bununla birlikte, sağlam olan PKD1 geninde somatik mutasyon sonucu her iki gende bozukluk olacağından normal polisistin 1

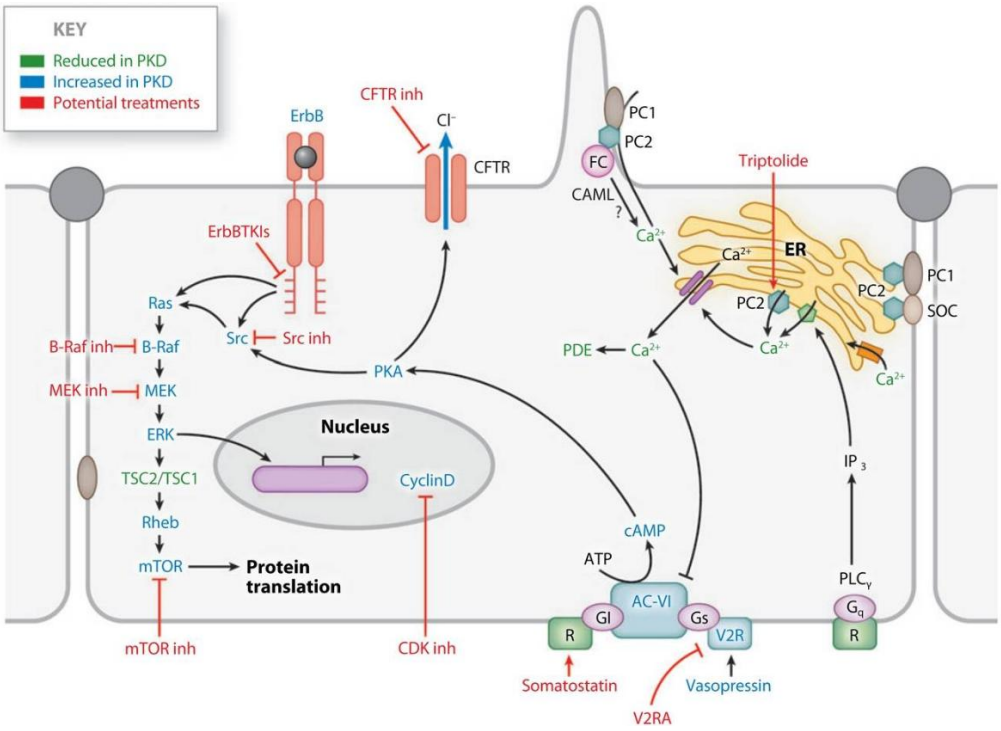
sentezi gerçekleşemeyecek ve bu nedenle de tüm nefronlardan sadece somatik mutasyonun olduğu çok az bir kısmında kist gelişimi olacaktır (9).

Kist gelişimi intrauterin hayatta başlamakla birlikte kist gelişiminden sorumlu hücresel değişiklikler ve potansiyel tedavi yöntemleri Şekil 2'de verilmiştir. Patogenezinde sorumlu başlıca faktörler de şu şekilde sıralanabilir:

- Tübülüs hücrelerinin hiperplazisi: Kistogenezde farklılaşmasını tamamlayamamış epitel hücrelerinin hiperplazisi hastalığın patolojisinde önemli bir yere sahiptir. Bu epitel hücrelerinde hiperplazinin nedenleri c-myc, c-fos ve c-jun gibi protoonkogenik genlerin artmasına, anti-apopitotik genlerin (bcl-2 vb.) azalmasına bağlanmaktadır (10,11).
- Tübülüs hücrelerinden aşırı sekresyon: Ultrafiltrat tarafından oluşan böbrek kistleri içerisindeki sıvının, içerdiği bazı sinyal peptidleri aracılığıyla kist içine sekresyonu artırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu sekresyon cAMP aracılıklı bir yolak üzerinden gerçekleşir. Kistik fibrozis geninin yine kist içine Cl pompası aracılığıyla sıvı sekresyonunu artırması da kistogenezden sorumlu tutulmaktadır (12).
- Ekstraselüler matriks (ECM) sentezinde ve metabolizmasında bozukluk: Kist sıvısından ve kist epiteli hücrelerinden yapılan kültürlerde artmış fibroblast aktivitesine ikincil ekstraselüler matriks protein sentezinin ve metalloproteinazların arttığı, bunun sonucunda tübülüs bazal membranında duplikasyon, ayrışma ve lamelling geliştiği bilinmektedir. ECM'deki bu bozukluk, intrakranial anevrizmalar, kolon divertikülleri, kalp kapak bozuklukları ve herni gelişimi gibi hastalığın ekstrarenal patolojilerinde de suçlanmaktadır (13).
- mTOR (mammalian target of rapamycin) yolağının aktivasyonu: Yapılan çalışmalar, kist epitel hücrelerinde mTOR yolağının aşırı aktive olduğunu, sirolimus gibi mTOR inhibitörlerinin kist gelişimini yavaşlattığını göstermiştir (14-16).
- Bozulmuş glukoz metabolizması: Kistlerde enerji ihtiyacının karşılanması aerobik glikoliz yolağına kaydığından hücrelerce

metabolize edilemeyen glukoz ürünlerinin (2-deoksi glukoz) kullanılmasının kistlerde küçülme gerçekleştirdiği gösterilmiştir (17).

- JAK-STAT sinyal yolağı: IL-4 ve 13 tarafından aktive olan STAT6 kist epitel hücrelerinde sayıca artmıştır. Ayrıca kist sıvısında IL-13 düzeyleri de yüksektir. Bu mekanizmalar kistogenezdeki otokrin mekanizmaların sorumlusu olarak görülmektedir (18).
- Anjiyogenezis: Yapılan çalışmalar kistik böbrek hastalığında henüz tam olarak bilinmeyen bir anjiyogenetik gen ürünü tarafından neovasküler kapiller ağ miktarının kistik duvar etrafında arttığını göstermiştir (19).
- Anormal silier fonksiyon ve planar polarite: Silier sensör olarak görev alan polisistin 1 ve 2 proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyon sonrası tübüler sıvı akımı algısında azalma olur, buna sekonder hücre içi kalsiyum akışı azalır, azalan kalsiyum sonrası cAMP sinyal yolağı aktive olarak kist gelişimi oluşur (20).
- Apopitotik mekanizmanın bozulması: ODPKBH'da apopitozu indükleyen kaspaz yolağının enzimleri artarken apopitozu inhibe eden sitokinlerin düzeylerinde azalma ve protoonkogenlerin düzeylerinde artma tespit edilmiştir. Tüm bu olayların net etkisi olarak da kistogenezdeki hücrelerde apopitozun arttığı tespit edilmiştir (21, 22).




**Şekil 2:** Polikistik böbrek hastalığında görülen selüler değişiklikler (23)

Hiperplaziye uğrayan hücreler, tübül duvarından dışarıya doğru bir cep oluşturacak şekilde çoğalır, bu da afferent tübül segmentinden giren glomerüler filtrattan türetilen sıvı ile doldurulan bir sakküler kistin oluşumuyla sonuçlanır. İlerleyen genişleme, ortaya çıkan kistlerin çoğunun, ana tübülden ayrılmasına ve transepitelyal salgılama yoluyla sıvı ile doldurulmuş izole bir kese bırakmasına neden olur. Bu izole kist, doku epitelyumunun sürekli proliferasyonu, sodyum klorürün ve suyun, lümenin içine transepitelyal sekresyonu sonucu genişler. Bu mekanizmalarla oluşan kistler, Na konsantrasyonuna göre yüksek tuzlu (>75 mEq/L) ve düşük tuzlu (<60 mEq/L) olarak ikiye ayrılabilir. Yüksek tuzlu kistlerin proksimal tübülden, düşük tuzlu kistlerin distal tübülden kaynaklandığı kabul edilmektedir.

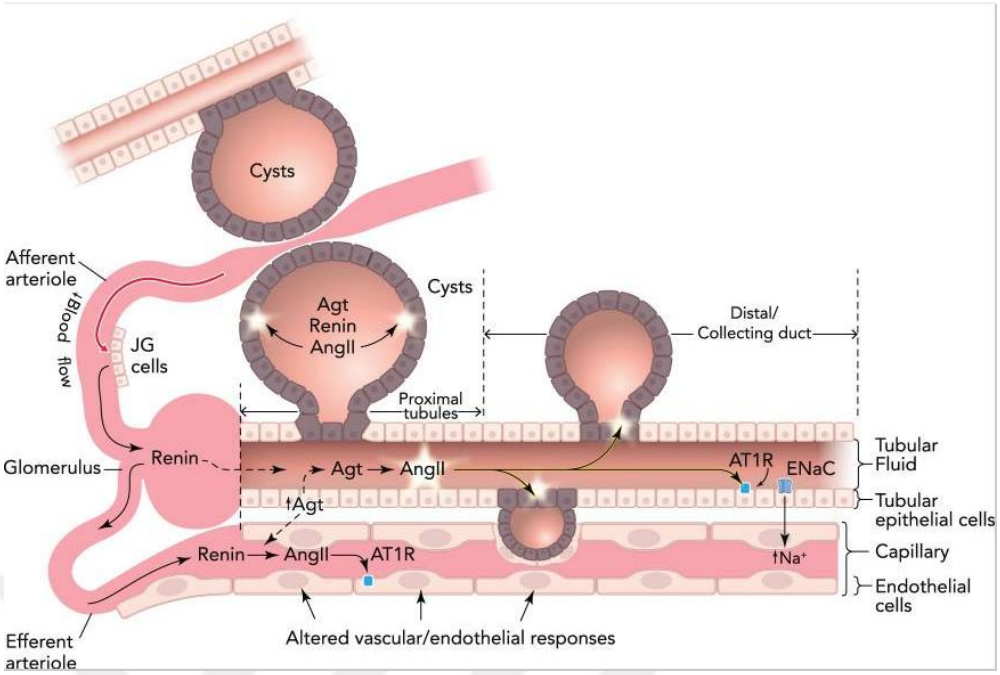
Genişleyen sıvı ile doldurulmuş tümör kitleleri, tübül temel zarlarının kalınlaşması ve laminasyonu, makrofajların infiltrasyonu ve neovaskülarizasyon ile ortaya çıkan renal interstisyumdaki ikincil ve üçüncül değişimleri meydana getirir. İnterstisiyum içindeki fibrozis, hastalığın seyrinde erken başlar.

## 2.3. Klinik Belirti ve Bulgular

ODPKBH kalıtsal bir hastalık olmakla birlikte hastalığın klinik bulgu ve belirtileri yaşa, cinsiyete, PKD-1 ya da PKD-2 gen mutasyonu olup olmamasına göre değişkenlik gösterebilmektedir. PKD-1 gen mutasyonu saptananlarda, PKD-2 gen mutasyonu saptananlara göre klinik daha ağır seyretmekle birlikte SDBY daha erken ve sık gelişmektedir (24). Östrojenin etkisinden dolayı bayan cinsiyette hepatik kistler de daha sık görülebilmektedir.

### 2.3.1. Hipertansiyon

ODPKBH'da böbrek fonksiyonları normal olsa bile en sık tespit edilen bulgulardan birisi hipertansiyondur (25, 26). Kist büyümesini ve böbrek yetmezliğine gidişatı hızlandırdığı bilinmektedir (29). Hipertansiyona renal kistlerin büyümesinin vasküler yapılara bası oluşturması sonrası gelişen iskemiden dolayı renin-anjiyotensin-aldosteron sistemininin (RAAS) aktive olması sorumlu tutulmaktadır (1, 28). Kistik ekspansiyon böbrek arteriollerine bası yaparak jukstaglomerüler aparatustan renin salınımını başlatır, anjiyotensin 2 düzeyinin yükselmesiyle vazokonstrüksiyon sonucu kan basıncı yükselir (Şekil 3) (27). Bu hasta grubunda tansiyon normal olsa bile sol ventrikül hipertrofisi olduğunu ve sol ventrikül hipertrofisiyle renal progresyon arasında olumsuz bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (29).




**Şekil 3:** ODPKBH'da intrarenal RAAS aktivasyonu

### 2.3.2. Kalp Kapak Patolojileri

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalıklarının %20-30'unda ciddi olmayan kalp kapak patolojileri tespit edilmiştir (30-32). En sık karşılaşılan kapak patolojisi orta dereceli mitral valv prolapsusu ve aort yemezliğidir (31, 32). Bu patolojileri daha az sıklıkla görülen mitral ve triküspit yemezliği izlemektedir. Ayrıca artmış koroner anevrizma ve aort diseksiyonu riski mevcuttur (33, 34).

### 2.3.3. Ağrı

ODPKBH'da büyüyen böbreklere bağlı kronik yan ağrısı en sık belirtilerden birisidir. Ağrı, genellikle renal kapsülün gerilmesi nedeniyle oluşan künt ve persistan karakterdedir (3). Araya giren nefrolitiyazis, enfeksiyon, kist içi kanama gibi sebepler de akut ağrı ataklarına neden olabilir.

### 2.3.4. Hematüri

Hematüri sıklığı %35-50 arasında olmakla birlikte genellikle üriner enfeksiyon, nefrolitiyazis ya da ağır egzersiz sonrası ortaya çıkmaktadır (35). 30 yaş öncesi ortaya çıkan makroskopik hematüri atakları hastalığın seyrinin agresif olacağını gösterebilmektedir (36).

### 2.3.5. Nefrolitiyazis

Nefrolitiyazis hastaların yaklaşık %25'inde görülmekle birlikte beklenenin aksine ürik asit taşları daha ön planda görülmektedir (37, 38). Kist basısına sekonder renal parankim içerisinde gelişen üriner staz, azalan magnezyum-sitrat-fosfat atılımı nefrolitiyazis gelişimini kolaylaştıran faktörlerdendir (39, 40).

### 2.3.6. Karaciğer Kistleri

Hastalığın en sık görülen ekstrarenal bulgusu ise hepatik kistler ve hepatomegalidir. Hepatik kistler safra kanallarından köken almakla birlikte genellikle karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açmazlar. Kadınlarda daha sıktır ve gebelik sayısıyla birlikte artış göstermektedir (41-43). Çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte bazı hastalarda büyüyen kistlere sekonder bası bulguları, karaciğer enzimlerinde yükselme, kist enfeksiyonu, komşu organlara bası bulguları, dolgunluk hissi, portal ven basısı gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

### 2.3.7. Pankreas Kistleri

Pankreasın herhangi bir bölgesinden gelişebilen pankreas kistlerinin çoğu asemptomatiktir. Yapılan çalışmalar, ODPKBH'da %7-36 oranında pankreatik kist saptandığını ortaya koymuştur (44). ODPKBH'nın intraduktal papiller neoplaziyle ilişkili olduğu da gösterilmiştir (45). Ayrıca karaciğer kistlerinin geri planda olup pankreas kistlerinin ön planda olduğu ODPKBH'da von Hippel-Lindau sendromu düşünülmelidir (46).

### 2.3.8. Anevrizmalar

ODPKBH'da en önemli mortalite nedenlerinden biri olan intrakranial anevrizma genç erişkinlerde %5 oranında görülürken, 60 yaş ve üzeri kişilerde görülme sıklığı %20'lere kadar çıkar (47). Anevrizma rüptürü sıklığı normal populasyona göre 5 kat yüksektir. Rüptür olasılığı anevrizma çapıyla doğru orantılıdır. Anevrizmaların çoğu küçük çapta olduğundan rutin tarama aile öyküsü olmayanlarda önerilmez. Anevrizma taramaların önerildiği grupları şu şekilde sıralayabiliriz:

- Daha önce anevrizma rüptürü geçirmiş hastalar,
- Aile öyküsünde intrakraniyal kanaması veya anevrizması olan hastalar,
- İntrakraniyal anevrizmanın şiddetli baş ağrısı gibi uyarıcı semptomlarının olduğu hastalar,
- Bilinç kaybının çevresindekiler için yüksek risk teşkil ettiği pilotluk gibi meslek grupları,
- Hipertansiyon ve hemodinamik instabilite gelişme riski olan cerrahi öncesinde,
- Derin ven trombozu ve atrial fibrilasyon gibi kronik antikoagülasyon gerektiren durumlar (31,47),

Bu risk gruplarına girip taramaları negatif çıkan hastaların 5 yılda bir tekrar taranmasını öneren çalışmalar da mevcuttur (48, 49).

### 2.3.9. Divertiküler Hastalık ve Herni

Kolonik divertikül sıklığında, normal populasyona göre ODPKBH olan bireylerde anlamlı bir artış yoktur. Ancak ODPKBH'ya bağlı SDBY ve renal transplant hastalarında divertikülozis ve divertikülit gibi komplikasyonların sıklığında artış olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir (50, 51). Özellikle renal transplantlı hastalarda divertikülit tablosu mortal seyrettiğinden ODPKBH'ya bağlı SDBY nedeniyle transplant adayı olan bireylerde divertikül açısından tarama önerilmektedir.

ODPKBH'nın sık görülen ekstrarenal bulgularından herni, büyüyen kistlerin basısı ve periton diyalizi sonrası artan karın içi basınca sekonder görülmekle birlikte erken yaşlarda ortaya çıkabilmesi nedeniyle ekstraselüler matriks yapısının bozulması da suçlanmaktadır (51).

### 2.3.10. Malignensi

ODPKBH'da renal hücreli kanser gelişme riskinin normal populasyona göre artmadığı saptanmıştır (52). Buna karşın genel kanser riskinin ODPKBH'da normal populasyona göre arttığı ise Tayvan'da 8692 hastanın katıldığı bir çalışmada gösterilmiştir (53).

## 2.4. Laboratuvar Bulguları

Erken dönemde normal populasyona göre anlamlı laboratuvar farklılığı göstermemekle birlikte her hastada serum kreatinin, kalsiyum, fosfor ve ürik asiti içeren geniş biyokimya, hemogram, tam idrar tetkiki, idrar kültürü ve parathormon rutin tetkikleri yapılmalıdır (54).

## 2.5. Tanı

Renal kistle başvuran hastalarda ODPKBH açısından mutlaka ayrıntılı anamnez ve aile öyküsü alınmalıdır.

Fizik muayenede bilateral büyümüş böbrekler, palpasyonla ağrılı böbrekler, hipertansiyon tespit edilebilir. Karaciğer kistlerine bağlı büyümüş karaciğer, fizik muayenede palpe edilebilir.

İdrar tetkikinde hematüri, piyüri ve proteinüri saptanabilir. ODPKBH'da diğer kronik böbrek hastalığı (KBH) nedenlerinden farklı olarak anemi gelişme ihtimali daha düşüktür, çünkü bu hastalarda eritropoietin düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (55).

ODPKBH tanısında hastalık başlangıç yaşının, ekstrarenal tutulumların ve aile öyküsünün göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Hastaların %60'ı pozitif aile

öyküsüne sahip olduğundan asemptomatik ya da semptomatik bireylerin tanısında ultrasonografi oldukça önemli bir yer tutmaktadır.

Klinik pratikte renal USG, böbreğin kistik hastalıklarının tanısında ucuz, güvenilir ve noninvaziv olması nedeniyle temel tanı yöntemidir. Yaşla birlikte böbreğin basit renal kistik hastalıklarının artmasından dolayı, ayırıcı tanıda Ravine kriterleri kullanılmaktadır.

Ravine'in kriterlerine göre aile öyküsü pozitif olan bireylerde;

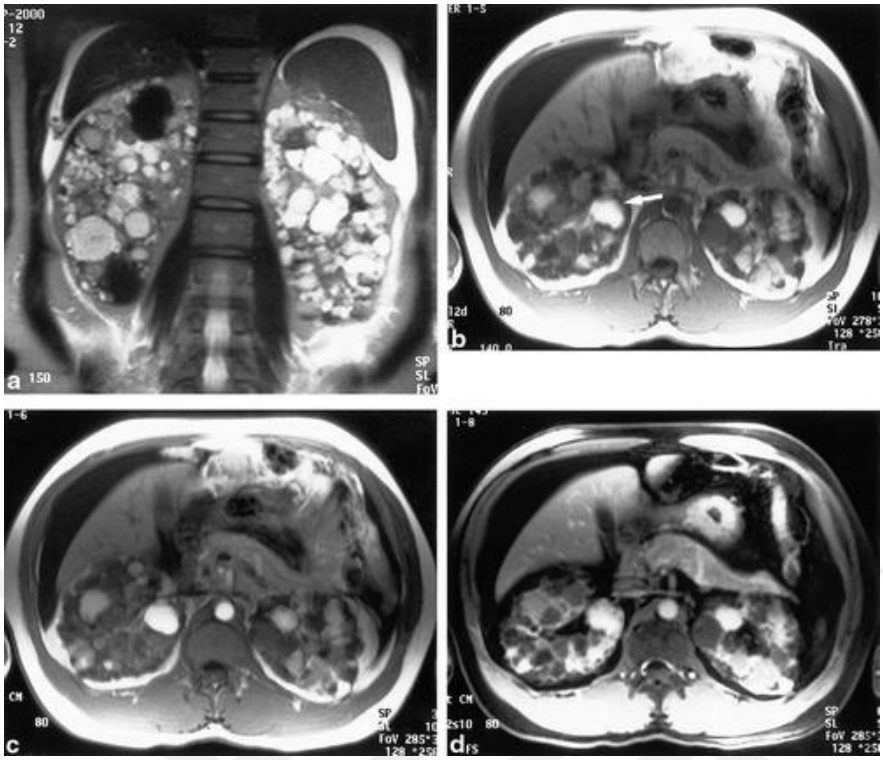
1. Hastanın yaşı 30'un altında ise bir veya iki böbrekte en az üç kistin görülmesi ile,

2. Hastanın yaşı 30 ile 59 arasında ise, her iki böbrekte birden, en azından ikişer kistin görülmesi ile,

3. Hastanın yaşı 60'ın üzerinde ise her iki böbrekte birden, en azından dörder kistin görülmesi ile ODPKBH tanısı konulabilir (56).

Tanının dışlanması için 30 yaş ve üzerinde riskli kişilerde USG ile saptanabilir kistin olmaması gerekmektedir.

Ayrıca USG ile en az 10 mm olan kistler tespit edilebildiğinden dolayı aile öyküsünün pozitif olduğu riskli bireylerde BT veya MRG ile görüntüleme önerilmektedir (57). ODPKBH'lı hastalarda manyetik rezonans görüntü örnekleri Şekil 4'te verilmiştir (58).



**Şekil 4:** ODPKBH'lı hastanın manyetik rezonans görüntüleri (58)
**A:** Koronal kesit **B:** Kontrast öncesi transvers kesit **C:** Kontrast sonrası kesit
**D:** Kontrast sonrası 90. sn yağ baskılı kesit

### 2.6. Prognoz

ODPKBH'da prognoz oldukça değişkendir. Çocukluk döneminde SDBY gelişebilmekle birlikte hastalığın farkına varmadan normal bir yaşam süren hastalarda mevcuttur. Ancak ODPKBH'ların büyük çoğunluğu 4. ve 6. dekatta büyümüş bir böbrek ve böbrek yetmezliği bulguları ile kliniğe başvurmaktadır. Böbrek boyutuyla glomeruler filtrasyon hızı (GFH) arasında azalan renal parankim nedeniyle ters orantı mevcuttur (59, 60).

Hastaların yaklaşık yarısı 60 yaşına geldiğinde renal replasman tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Bu hastalarda renal yetmezlik için bazı risk faktörleri mevcuttur:

- PKD1 genotipi
- Büyük böbrekler

- Geçirilmiş hematüri atakları
- Şiddetli ve sık görülen böbrek enfeksiyonları
- Hipertansiyon
- Çoğul gebelikler
- Siyah ırk
- Erkek cinsiyet başlıcalarını oluşturmaktadır.

PKD1 ve PKD2 formları benzer klinik özellikleri paylaşsa da renal prognozları farklıdır (6,61). PKD2, SDBY açısından PKD1'e göre daha selim seyir göstermektedir, PKD2'de renal sağkalım 68 yıl iken PKD1'de 56 yıldır. Ancak her iki hastalık da sağkalım üzerine olumsuz etkiye sahiptir.

## 2.7. Tedavi

ODPKBH'da hipertansiyon kontrolü, proteinürinin azaltılması, hematürinin engellenmesi ve ağrı kontrolü temel tedavi hedeflerini oluşturmakla birlikte bu tedavi prensipleri renal yetmezlik gelişimi ve kardiyovasküler komplikasyonlar üzerine olumlu etki oluşturmaktadır.

### 2.7.1. Hipertansiyon Tedavisi

Renin-anjiyotensin sistem aktivasyonunun ODPKBH'da hipertansiyonun esas nedeni olmasından dolayı tedavinin en önemli kısmı RAAS blokajıdır. Kan basıncı kontrolünde RAAS blokerlerinin kullanımı oldukça sık olmakla birlikte sol ventrikül hipertrofisi ve böbrek boyutları üzerine olumlu etkisi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (25, 62). Ayrıca hipertansiyon tedavisinde ACEİ ve ARB kombinasyonunun ODPKBH'da tekli ACEİ kullanımına göre progresyon üzerine olumu etkisinin olmadığı HALT-PKD çalışmasında gösterilmiştir (62, 63).

### 2.7.2. Hiperlipidemi Tedavisi

Böbrek yetmezliği gelişen ODPKBH tanılı hastalar koroner arter hastalığı açısından risk altında olduğundan hiperlipideminin uygun tedavisi önerilmektedir. Özellikle statin tedavisinin renal kan akımı ve endotel disfonksiyonu üzerine olumlu etkileri gösterilmesine rağmen ODPKBH'da son dönem böbrek yetmezliğini

engellediğine yönelik bir çalışma henüz raporlanmamıştır (64, 65). Buna karşın çocuklarda ve genç erişkinlerde yapılan bir çalışmada ise pravastatinle erken tedavinin total böbrek volümünü azalttığı ve böbrek yetmezliğine gidişatı yavaşlattığı belirtilmiştir (66).

### 2.7.3. Enfeksiyonların Tedavisi

ODPKBH'da üriner sistem enfeksiyon sıklığı artmakla birlikte çoğunluğu gram negatif basil kaynaklıdır. Basit üriner sistem enfeksiyonları normal popülasyondaki gibi oral antibiyoterapiyle tedavi edilebilirken yanıtsız ve kliniğin düzelmediği vakalarda kist enfeksiyonundan şüphelenilerek antibiyoterapi bu yönde düzenlenmelidir. Kist enfeksiyonlarında en etkili antibiyotikler kinolonlar ve 3. kuşak sefalosporinlerdir. Tedaviye yanıtsız, 5 cm'den büyük renal kistlerde ve hepatik kistlerde antibiyoterapiye ek olarak perkütan drenaj ile tedavi önerilmektedir (67).

### 2.7.4. Nefrolitiyazis Tedavisi

Nefrolitiyazis tedavisi normal populasyon için uygulanan tedaviyle benzerlik görtermektedir, tedavinin temelini bol hidrasyon oluşturur. Taşların erken tespiti enfeksiyon, hematüri gibi komplikasyonların gelişiminin önlenmesi açısından önemlidir.

### 2.7.5. Hematüri Tedavisi

Hematürili hastalarda tedavinin esas kısmı altta yatan nedeninin (enfeksiyon, taş vb.) tedavisidir. Kist rüptürüne bağlı hematürilerde yatak istirahati, hidrasyon, NSAID dışı analjezik ilaçlar gibi konservatif tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Kist rüptürüne bağlı kanamaların çoğu 2-7 gün içinde konservatif tedaviyle spontan gerilemekle birlikte nadir de olsa ciddi kanamalarda embolizasyon veya parsiyel nefrektomi gerekebilmektedir (68).

### 2.7.6. Ağrı Tedavisi

Kist büyümesine bağlı ağrı kontrolünde nefrotoksik etkisi olmaması nedeniyle ilk tercih asetaminofendir. Fakat asetaminofenin yetersiz olduğu durumlarda narkotik

ilaçlar da denenebilir. Ağrının opioid analjezik sonrasında hala devam etmesi halinde sempatik denervasyon veya nefrektomi gerekebilir (69).

### 2.7.7. Hepatik ve Renal Kistlerin Tedavisi

Somatostatin analoglarının renal ve hepatik kistlerin büyümesini yavaşlattığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte bu ilaçların renal progresyon üzerine olumlu etkileri gösterilememiştir (70, 71).

### 2.7.8. İntrakranial Anevrizmalar

İntrakranial anevrizma rüptürü ODPKBH'nın en ciddi komplikasyonu olup tedavi algoritması normal popülasyondan farklı değildir. Rüptür riskinin esas belirleyicisi anevrizmanın büyüklüğüdür. Arka dolaşımdan beslenen, >10 mm'den büyük ve semptomatik anevrizmaların tedavi endikasyonu vardır. Tedavide genellikle mikrocerrahi ve klip yöntemi kullanılmakla birlikte 65 yaş üstü hastalarda endovasküler coil yöntemi tercih edilmektedir (72).

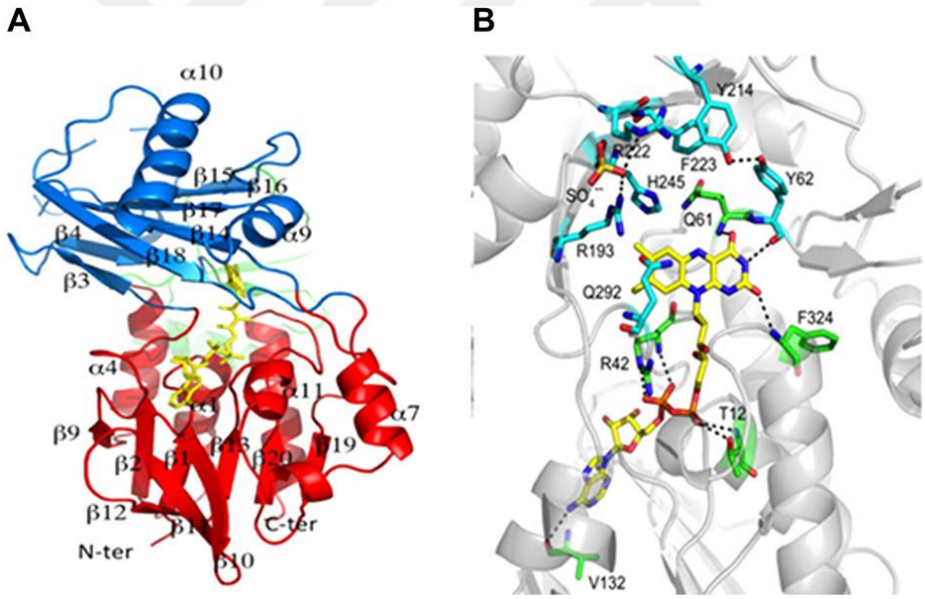
### 2.7.9. Renal Yetmezlik

Kist ve böbrek boyutlarında büyüme ile renal yetmezlik gelişimi arasında ilişki olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (59, 73). Bu yüzden kist oluşumu ve büyümesinin engelenmesi üzerine sirolimus, everolimus, somatostatin, amilorid, metilprednizolon, üriner alkalinizasyon, taksol gubu ilaçlar, lovastatin, EGFR tirozin kinaz inhibitörleri, peroksizol proliferator aktivator reseptör agonistleri, MAPK inhibitörleri gibi birçok ajan denenmekle birlikte halen yeni tedavi seçenekleri üzerine çalışmalar devam etmektedir (15, 16, 74-76). Son dönemde yeni tedavi ajanlarından vazopressin-2 inhibitörü olan tolvaptan ODPKBH'da kullanım endikasyonu almıştır. Hücre içi cAMP düzeyini azaltarak kist büyümesini engellediği ve renal progresyon üzerine olumlu etkilerinin olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (77, 78).

## 3. RENALAZ

Renalaz, yeni keşfedilen flavoprotein ailesine ait, 10. kromozomun q23,33 kolunda lokalize 9 ekzondan ve 311000 baz çiftinden oluşan, 342 aminoasitli protein içeren 38 kDa ağırlığında bir moleküldür. Diğer monoamin oksidazlardan (MAO-A, MAO-B), sadece %14'lük ortak aminoasit dizilimine sahip olması dışında tamamen farklı yapısal özelliklere sahiptir. Üç farklı renalaz tespit edilmiş olup hRenalaz 1 alt tipi, üzerinde en çok çalışılan formudur (79, 80).

Renalaz, katekolaminlerin metabolizması için kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) kullanır. NADH, renalazın flavin adenin dinükletoid (FAD) kısmını azaltarak süperoksit anyonların oluşumunu arttırır ve böylece katekolaminlerin yıkımını sağlar (şekil 5A-B) (81,82). Katekolaminleri de sırasıyla adrenalin>L-dopa>dopamin=noreadrenalin oranında metabolize eder.




**Şekil 5:** Renalazın üç boyutlu yapısı

**Şekil 5A:** FAD bağlayan kısım kırmızı renkte gösterilmiştir, substrat bağlayan kısım mavi gösterilmiştir.

**Şekil 5B:** Aktif renalazda FAD kısmının hidrojen iyonlarıyla yer değiştirmesi gösterilmiştir

Renalaz, renal kan akımı ve sempatik inervasyonla özelliklede proksimal tübüllerden kana salınan bir enzimdir (83, 84). Böbrek fonksiyonu ve böbrek parankimi ile orantılı olarak kan düzeyleri değişmekle birlikte özellikle de noradrenalin (NA) renalaz salınımını arttırmaktadır (85). Renalaz düzeyinin son dönem böbrek yetmezliğinde ve subtotal nefrektomi yapılan fare çalışmalarında azaldığı gösterilmiştir. Fare modelli çalışmada renal arter stenozu yapılanlarda, normal renal perfüzyonlu farelere göre serum renalaz düzeyinin azaldığı ve katekolamin infüzyonuyla renal vendeki renalaz düzeyinin arttığı gösterilmiştir (86). Bu durumun tersine SDBY'de renalaz düzeyinin sağlıklı popülasyona göre 7 kat arttığını gösteren bir çalışmayla birlikte (87, 88), 34 hemodiyaliz hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada serum renalaz düzeyinin sağlıklı popülasyona göre oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (88). Serum renalaz düzeyinin böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte yükseldiği tespit edilmiştir. Bu verilere benzer şekilde renal transplant alıcılarında sağlıklı populasyona göre renalaz düzeyinin arttığı bir başka çalışmada tespit edilmiştir (89).

ODPKBH'da bugüne kadar renalaz ile ilişkili bir çalışma mevcut olmamakla birlikte bu çalışmada renalazın diürnal kan basıncı ritmi, sol ventrikül kitle indeksi ve ateroskleroz ile ilişkisini tespit etmek amaçlanmıştır.

## 4. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (PAÜTF) Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.03.2017 tarih ve 05 sayılı kurul toplantısı kararı ile usül ve esas yönünden uygun görüldü ve "Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Renalazın Diürnal Kan Basıncı Ritmi, Sol Ventrikül Kitle İndeksi ve Ateroskleroz ile ilişkisi" konulu tez olarak başlatılmıştır. Ocak 2017–Ocak 2018 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'na başvuran, ODPKBH tanısı olan ve yeni tanı alan 21'i hipertansif, 38'i normotansif 59 hasta ve 36 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

### 4.1. Katılımcı Seçimi

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniği'nde ODPKBH tanısı olan ve aile hikayesiyle birlikte Ravine kriterlerine uygun yeni tanı alan 59 hasta onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu olarak PAÜTF nefroloji ve genel dahiliye polikliniğine başvuran ve herhangi bir sağlık sorunu saptanmamış 36 gönüllü alındı.

#### 4.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı tanısı olmak
3. GFH >60 mg/dL ya da cr <1.5 mg/dL olması
4. Akut böbrek yetmezliği olmamak
5. Hipertansiyon dışında ek hastalığı olmamak

#### 4.1.2. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri:

1.Diyabet varlığı

2.Sol ventrikül disfonksiyonu ( EF < %50) varlığı

3. Kalp kapak hastalığı varlığı

4. Konjenital kalp hastalığı varlığı

5. Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk

6. Renal yetmezlik (kreatin > 1.5 mg/dl ya da GFH <60 mg/dL ) varlığı

7. Hepatik yetmezlik (ALT ve AST te 2 kattan fazla artış ) varlığı

7. Bilinen malignite varlığı

8. Son 3 ay içinde lokal veya sistemik enfeksiyon geçirilmiş olması

9. Ek inflamatuvar hastalık olması

10. Çalışmadan rızasını çekmiş olması

ODPKBH tanısı olan 59 hastanın anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Aile öyküsü, boy, kilo, vücut kitle indeksi, eşlik eden hipertansiyon, sigara kullanımı, kullandığı ilaçlar sorgulandı. Hastalardan kan üre azotu, serum kreatinin, serum albümin, serum total kolesterol, LDL, trigliserit (TG), hematolojik tetkikler ve idrar analizi yapıldı. Spot idrarda mikroalbümin ve kreatinin ölçülerek, mikroalbümin / kreatinin (Ma/Cr) oranı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) CKD-epi formülü ile hesaplandı. Tüm hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden 12 saatlik açlığı takiben serum renalaz, noradrenalin, adrenalin çalışılmak üzere kan örneği alındı. Kan örnekleri 8000 rpm'de 10 dk santrifüjlenerek -80°C'de saklandı. Aynı muayene, anamnez ve tetkikler sağlıklı gönüllü 36 kişilik gruba da uygulanarak veriler kaydedildi. Çalışmaya dahil olan tüm katılımcıların 24 saatlik AKBM'leri Mobil-O-Graph 24h PWA Monitor, I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany marka cihazla ölçüldü, gece-gündüz 24 saatlik kan basıncı ölçümü arasında %10 ve üzeri düşüş olanlar dipper kabul edilirken %10 ve altında düşüş olanlar ise nondipper kabul edildi.

### 4.2. Serum Parametrelerin Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol gruplarından jelli düz biyokimya tüplerine alınan venöz kanlardan elde edilen serum örnekleri analiz gününe kadar −80 $C^0$ 'de muhafaza edildi. Serum renalaz, noradrenalin ve adrenalin düzeylerinin tespiti, ELİZA yöntemi ile Human Renalase (RNLS) ELISA Kit (MyBioSource, ABD, Kat. No: MBS2600871), Human NEB (Noradrenaline Bitartrate) ELISA Kit (Elabscience, ABD, Kat. No: E-EL-H2318) ve EPI (Epinephrine/Adrenaline) ELISA Kit (Elabscience, ABD, Kat. No: E-EL-0045) kullanılarak kit protokollerine göre

yapıldı. Kullanılan kitlerin CV'leri renalaz, noradrenalin ve adrenalin için sırasıyla <%12, <%10 ve <%10; duyarlılıkları ise 0.5 ng/ml, 3.75 ng/ml ve 18.75 pg/ml idi. Kitlerin ölçüm aralıkları ise renalaz, noradrenalin ve adrenalin için 100-1.56 ng/ml, 6.25-400 ng/ml ve 31.25-2000 pg/ml idi. Absorbans ölçümleri ve serum konsantrasyon hesaplamaları BioTek ELx800 Absorbans Mikroplaka Okuyucu (BioTek, ABD) ile yapıldı.

Taze serum örneklerinden kreatinin, ürik asit, TSH, serbest T4, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, glukoz, albümin ölçümleri ile spot idrarda mikroalbümin ve kreatinin ölçümleri Cobas 8000 Modüler Otoanalizörde ( Roche Diagnostics, Almanya), tam kandan hemogram ölçümü Mindray BC-6800 (Mindray, China ) cihazında yapıldı. Serum ürik asit, HDL, trigliserit ve total kolesterol düzeyleri enzimatik kolorimetrik, TSH ve serbest T4 düzeyleri elektrokemilüminans, glukoz düzeyi enzimatik fotometrik, albumin düzeyi brom krezol yeşili ile end point kolorimetrik, serum ve idrar kreatinin düzeyleri kinetik kolorimetrik, idrar mikroalbümin düzeyi immüntürbidimetrik yöntemle ölçüldü. Serum LDL düzeyi serum trigliserit<400 mg/dl iken Friedwild Formülü ile hesaplanırken, trigliserit ≥400 mg/dl olduğunda enzimatik kolorimetrik yöntem ile ölçüldü.

### 4.3. Karotis Arter İntima-media Kalınlığı Değerlendirilmesi

Karotis arter intima-media kalınlığı için ultrasonografik ölçümler az ışıklı, izole, sessiz ve 20-25 derece sıcaklığı bulunan odalarda yüksek çözünürlüğe sahip B-mod (Toshiba SSA-790A, Japonya) cihazı ile 7.5-12 MHz'lik (PLT-704AT, PLT-1204AX) lineer dizimli problar kullanılarak yapıldı. Hasta supin pozisyonda, baş ekstansiyonda karşı tarafa bakar pozisyonda iken karotis intima-media kalınlık ölçümü tek bir radyolog tarafından yapılmıştır.

### 4.4. SVK İndeks Değerlendirilmesi

Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ), sol ventrikül end-diastolik boyutu, end-diastolde interventriküler septal kalınlık ve posterior duvar kalınlığı, boy ve kilo kullanılarak hesaplanmaktadır (90, 91). Tüm hastalara General Electric Healthcare USG Vivid 7 marka cihaz ve 1e5 mHz prob kullanılarak ekokardiyografik inceleme

yapıldı. Ekokardiyografik incelemede hasta sol yana yatar şekilde, uygun pencereler kullanılarak M-mod, iki boyutlu, renkli Doppler, nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak yapıldı. SVK ve SVKİ değerleri Penn Cube Formülü (LVM (g) = 0.8{1.04[([LVEDD + IVS +PWt]3 - LVEDD 3)]} + 0.6) kullanılarak işlemi yapan aynı kardiyolog tarafından hesaplandı. SVKİ hesaplanırken, SVK'lar vücut yüzey alanına bölündü.

## 5. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS Version 22.0, Inc. Chicago, IL, USA programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar is Ki kare analizi ile incelenemiştir. $p<0.05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Cinsiyet

Tüm ODPKBH'lar alındığında % 72,9'si (n=43) kadın ,% 28'i (n=16) erkekti. Hipertansiyonu olan grubun %71.4'ü (n=15) kadın, %28.6'sı (n=6) erkek iken normotansif grubun ise %73.7'si (n=28) kadın, %26.3'ü (n=10) erkekti. Sağlıklı kontrol grubun % 80,6'sı (n=29) kadın, %19.4'ü (n=7) erkek idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.686).

### 6.2. Yaş

Hipertansif ODPKBH'lı grubun yaşları 24 ile 62 arasında değişmekte iken ortalama yaş ise 41.7±9.7 idi. Normotansif ODPKBH'lı grubun yaşları 18 ile 61 arasında değişirken ortalama yaş 35.5±11.8 idi. Sağlıklı kontrol grubunda ise yaş 20 ile 65 arasında değişirken yaş ortalaması 37.8±7.8 olarak saptandı. Hipertansif ODPKBH'lı grubun yaş ortalaması normotansif ODPKBH'lı gruptan yüksekti, diğer grupların kendi aralarındaki yaş ortalamalarında anlamlı bir fark yoktu. Hipertansif ODPKBH'lı hastaların 4'ü (%19), normotansif ODPKBH'lı hastaların 14'ü (%36.8), sağlıklı gruptaki hastaların 12'si (35.3) sigara kullanmaktaydı.

**Tablo 1:** ODPKBH ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

| | Hipertansif ODPKBH | Normotansif ODPKBH | Sağlıklı grup | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| Yaş(yıl) | 41.7±9,7 | 35.5±11.8 | 37.8±7.8 | 0.035 |
| Cinsiyet (E/K) | 6/15 | 10/28 | 7/29 | 0.686 |
| Boy (cm) | 164±10.6 | 165.3±8.5 | 162.2±7.16 | 0.378 |
| Kilo (Kg) | 68±13.8 | 67.8±10.8 | 65.9±11.9 | 0.737 |
| BKİ ($kg/m^2$) | 25,14±3.79 | 24.8±4.16 | 24.7±4.04 | 0.948 |
| Sigara n(%) | 4 (%19) | 14 (%36.8) | 12 (%35.3) | 0.335 |

**BKİ:**Beden kitle indeksi

### 6.3. Eşlik Eden Hastalıklar

ODPKBH'ların % 35' i (n=21) hipertansif iken %65'i (n=38) normotansifti. Son dönem böbrek yetmezliği olan hasta yoktu. Çalışma için değerlendirilen hastalardan diyabet, koroner arter hastalığı, tiroid ve karaciğer hastalıkları gibi kronik hastalık tespit edilenler çalışmaya dahil edilmedi.

### 6.4. Kullanılan İlaçlar

ODPKBH'ların % 35'inde (n=21) hipertansiyon mevcut olup 19'u antihipertansif ilaç kullanmaktaydı, 2'si herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Hastaların %25'i tek RAAS blokeri, %30'u diğer antihipertansiflerle kombine olarak RAAS blokeri alırken, %45'i RAAS blokeri dışında antihipertansif kullanmakta idi (Tablo 2).

**Tablo 2:** Hipertansif ODPKBH'ların kullandığı antihipertansif ilaçlar

| İlaçlar | n=sayı | %=yüzde |
|---|---|---|
| ACEI | 2 | 10 |
| ARB | 3 | 14 |
| ARB+diüretik | 1 | 5 |
| ACEI+KKB | 2 | 10 |
| ARB+KKB | 2 | 10 |
| BB | 4 | 18 |
| KKB | 3 | 14 |
| ARB+KKB+BB | 1 | 5 |
| KKB+BB | 1 | 5 |
| İlaç kullanmayan hipertansifler | 2 | 9 |
| TOPLAM | 21 | 100 |

**ODPKBH:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, **ACEI:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, **ARB:** Anjiyotensin reseptör blokeri, **BB:** Beta bloker, **KKB:** Kalsiyum kanal blokeri

### 6.5. Laboratuvar

Normotansif-hipertansif ODPKBH ve sağlıklı kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri ve renalaz değerleri tablo 3'te belirtilmiştir.

**Tablo 3:** Normotansif-hipertansif ODPKBH ve sağlıklı grubun biyokimyasal parametreleri ve renalaz düzeylerinin karşılaştırılması

| Parametre | Normotansif grup | Hipertansif grup | Sağlıklı grup | P değeri |
|---|---|---|---|---|
| Renalaz (ng/ml) | 91.93±106.55 | 69.7±90.02 | 16.9±51.4 | 0.0001 |
| Noradrenalin (ng/ml) | 124.3±83.627 | 122.9±62.25 | 165.4±75.9 | 0.002 |
| Adrenalin (pg/ml) | 485.3±440.62 | 554.5±437.6 | 357.4±149.14 | 0.122 |
| Hemoglobin (g/dl) | 13.8±1.16 | 13.5±1.2 | 12.8±1.8 | 0.066 |
| Platelet (K/uL) | 244815.7±76492 | 271000±73212 | 259666±48001 | 0.087 |
| GFH (mg/dk) | 104.5±19.36 | 84.8±22.9 | 105.6±14.57 | 0.001 |
| CRP (mg/dl) | 0.22±0.308 | 0.31±0.44 | 0.28±0.42 | 0.4 |
| Ürik asit (mg/dl) | 4.45±1.207 | 5.06±1.416 | 4.2±1.16 | 0.045 |
| LDL (mg/dl) | 103.4±28.2 | 127±34.8 | 108±28.07 | 0.012 |
| Trigliserid (mg/dl) | 118.4±85.02 | 146.6±70.5 | 101±45.85 | 0.031 |
| Total Kolesterol (mg/dl) | 233.6±326.5 | 200.7±47.8 | 184.5±33.02 | 0.218 |
| Kalsiyum (mg/dl) | 9±0.355 | 9.19±0.47 | 9.01±0.318 | 0.197 |
| Fosfor (mg/dl) | 3.5±0.525 | 3.17±0.43 | 3.77±0.414 | 0.0001 |
| Spot idrar Ma/cr (mg/gr) | 77.4±150 | 196.7±230.2 | 5.7±4.5 | 0.0001 |

**ODPKBH:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, **GFH:** Glomeruler filtrasyon hızı, **Ma/cr:** Mikroalbümin/kreatinin **CRP:** C-reaktif protein

Ortalama 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri hipertansif ODPKBH'lı grupta normotansif ODPKBH ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca normotansif ODPKBH'lı grupta sağlıklı gruba göre ortalama ambulatuvar kan basıncı ölçümleri daha yüksek saptandı. Grupların ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4:** Normotansif-hipertansif ODPKBH ve sağlıklı grubun ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması

| | Normotansif ODPKBH | Hipertansif ODPKBH | Sağlıklı grup | p-değerleri |
|---|---|---|---|---|
| Ortalama sistolik AKBM (mmHg) | 119.7±9.4 | 129.6±13.7 | 111.1±8.6 | 0.0001 |
| Ortalama diastolik AKBM (mmHg) | 73.7±8.65 | 82.9±11.1 | 70.3±8.16 | 0.0001 |
| Gündüz Sistolik AKBM (mmHg) | 125.02±10 | 135.1±14.9 | 116±8.87 | 0.0001 |
| Gündüz Diastolik AKBM (mmHg) | 78.6±8.74 | 87.6±12.25 | 73.3±7.24 | 0.0001 |
| Gece AKBM Sistolik(mmHg) | 114.5±10.37 | 124.1±14.85 | 106.2±10.25 | 0.0001 |
| Gece AKBM Diastolik (mmHg) | 78.1±12.01 | 68.8±9.57 | 67.2±10.1 | 0.001 |

**AKBM:**Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu

Grupların dipper ve nondipper paternine bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı, grupların dipper ve nondipper paternlerine göre karşılaştırılmaları Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5:** Normotansif-hipertansif ODPKBH ve sağlıklı grubun dipper-nondipper paternine göre karşılaştırılması

| | Normotansif ODPKBH | Hipertansif ODPKBH | Sağlıklı Grup | p değerleri |
|---|---|---|---|---|
| Dipper | 11 (%28,9 | 6 (%28,6) | 16 (%44,4.) | 0,303 |
| Nondipper | 27 (%71,1) | 15 (%71,4) | 20 (%55,6) | |

**ODPKBH:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastası

Hipertansif ODPKBH'lı grupta normotansif ODPKBH ve sağlıklı gruba göre SVK ve SVKİ değerleri anlamlı oranda daha yüksekti (sırasıyla SVKİ 92.2±20.9, 76.2±16.89, 122.3±29.2, p=0,0001). Buna karşın gruplar arasında karotis intima-media kalınlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla 0.65±0.17, 0.59±0.16, 0.58±0.1, p=0.442). Grupların SVK, SVKİ ve karotis intima-media kalınlıkları yönünden karşılaştırmaları Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6:** Normotansif-hipertansif ODPKBH ve sağlıklı grubun SVK, SVKİ ve karotis intima-media kalınlıklarının karşılaştırılması

| | Normotansif ODPKBH | Hipertansif ODPKBH | Kontrol grup | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| SVK (g) | 131±30 | 165.9±50.2 | 122.3±29.2 | 0.001 |
| SVKİ (g/m²) | 76.2±16.89 | 92.2±20.9 | 68.6±12.75 | 0.0001 |
| Karotis intima-media (mm) | 0.59±0.16 | 0.65±0.17 | 0.58±0.1 | 0.442 |

**SVK:** Sol ventrikül kitlesi **SVKİ**: Sol ventrikül kitle indeksi **ODPKBH:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastası

Hipertansif ve normotansif ODPKBH'lı gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da hipertansif grupta renalaz ve noradrenalin düzeyi daha düşük saptanırken (69.7±90.02, 91.93±106.55, p=0.92; 122.9±62.25, 124.5±83,62, p=0.057) serum adrenalin düzeyi ise hipertansif grupta daha yüksek tespit edildi (sırasıyla 554.5±437.6 karşın 485.3±440.62, p=>0.05). Hipertansif ODPKBH'lı hastalarda SVK ve SVKİ daha yüksek saptandı (sırasıyla 165.9±50.2, 131±3, p=0.001; 92.2±20.9, 76.2±16.89, p=0.02). Karotis intima-media kalınlığı iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hipertansif grupta daha yüksek tespit edildi (0.65±0.17, 0.59±0.16, p>0.05). Hipertansif ve normotansif ODPKBH'lı hastaların biyokimyasal parametreleri, SVK, SVKİ ve renalaz düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 7'da verilmiştir.

**Tablo 7:** Normotansif ve hipertansif ODPKBH'lı hastaların biyokimyasal parametreleri, SVK, SVKİ, AKBM'leri düzeylerinin karşılaştırılması

| | Normotansif ODPKBH | Hipertansif ODPKBH | p-değeri |
|---|---|---|---|
| Renalaz (ng/ml) | 91.93±106.55 | 69.7±90.02 | 0.929 |
| SVK (g) | 131±30 | 165.9±50.2 | 0.023 |
| SVK İndex g/m$^2$ | 76.2±16.8 | 92.2±20.9 | 0.02 |
| Noradrenalin (ng/ml) | 124.3±83.627 | 122.9±62.25 | 0.057 |
| Adrenalin (pg/ml) | 485.3±440.62 | 554.5±437.6 | >0.05 |
| Carotis İntima-media Kalınlığı | 0.59±0.16 | 0.65±0.17 | >0.05 |
| Spot idrar Malb/Cr (mg/gr) | 77.4±150 | 196±230 | 0.118 |
| GFH (ml/dk) | 104.5±19.36 | 84.8±22.9 | 0.01 |
| Ürik Asit (mg/dl) | 4.4±1.2 | 5.06±1.416 | 0.314 |
| Gündüz 24 saatlik AKBM Sistolik Kan Basıncı (mmHg) | 125.02±10 | 135.1±14.9 | 0.03 |
| Gündüz 24 saatlik AKBM Diastolik Kan Basıncı (mmHg) | 78.6±8.74 | 87.6±12.25 | 0.042 |
| Gece 24 saatlik AKBM Sistolik Kan Basıncı (mmHg) | 114.5±10.37 | 124.1±14.85 | 0.007 |
| Gece 24 saatlik AKBM Diastolik Kan Basıncı (mmHg) | 68.8±9.57 | 78.1±12.01 | 0.011 |

**SVK:** Sol ventrikül kitlesi **SVKİ:** Sol ventrikül kitle indeksi **Malb/Cr:** Mikroalbumin/Kreatinin oranı **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı **AKBM:** Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu

Normotansif ODPKBH ile kontrol grup karşılaştırıldığında renalaz düzeyleri normotansif grupta daha yüksek tespit edildi (sırasıyla 91.93±106.55, 16.9±51.4, p=0.001). Adrenalin, karotis intima-media kalınlığı, gece diastolik kan basıncı ortalama değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken SVKİ, gündüz sistolik-diastolik ve gece sistolik ortalama kan basıncı sağlıklı gruba göre daha yüksek saptandı. İki grup arasındaki verilerin karşılaştırılması Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Normotansif ODPKBH ile sağlıklı grubun karşılaştırılması

| | Normotansif ODPKBH | Sağlıklı grup | p-değeri |
|---|---|---|---|
| Renalaz (ng/ml) | 91.93±106.55 | 16.9±51,4 | 0.001 |
| SVKİ $g/m^2$ | 76.2±16.8 | 68.6±12.7 | 0.216 |
| SVK (g) | 131±30 | 122.3±29.2 | 0.810 |
| Noradrenalin (ng/ml) | 124.3±83.627 | 165.4±75.9 | 0.002 |
| Adrenalin (pg/ml) | 485.3±440.62 | 357.4±149.14 | >0.05 |
| Carotis İntima-media kalınlığı (mm) | 0.59±0.16 | 0.58±0.1 | >0.05 |
| Spot İdrar Malb/Cr (mg/gr) | 77.4±150 | 5.7±4.5 | 0.0001 |
| GFH (ml/dk) | 104.5±19.36 | 105.6±14.57 | 0.96 |
| Ürik Asit (mg/dl) | 4.4±1.2 | 4.2±1.1 | 0.893 |
| Gündüz AKBM Sistolik Kan Basıncı (mmHg) | 125.02±10 | 116±8.87 | 0.002 |
| Gündüz AKBM Diastolik Kan Basıncı (mmHg) | 78.6±8.74 | 73.3±7.24 | 0.027 |
| Gece AKBM Sistolik Kan Basıncı (mmHg) | 114.5±10.37 | 106.2±10.25 | 0.007 |
| Gece AKBM Diastolik Kan Basıncı (mmHg) | 68.8±9.57 | 67.2±10.1 | >0.05 |

**SVK:** Sol ventrikül kitlesi **SVKİ:** Sol ventrikül kitle indeksi **Malb/Cr:** Mikroalbumin/Kreatinin oranı **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı **AKBM:** Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu

Hipertansif ODPKBH'lı grupla sağlıklı grup karşılaştırıldığında renalaz ve SVKİ anlamlı derecede daha yüksek saptandı (sırasıyla 69.7±90.022, 16.9±51.4, p=0.042). Buna karşın adrenalin, noradrenalin ve karotis intima-media kalınlığı iki grup arasında istatiksel açıdan fark bulunmadı. Hipertansif ODPKBH'lı grupla sağlıklı grup arasındaki karşılaştırmalar Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9:** Hipertansif ODPKBH ile sağlıklı grubun karşılaştırılması

| | Hipertansif ODPKBH | Sağlıklı grup | p-değeri |
|---|---|---|---|
| Renalaz (ng/ml) | 69.7±90.022 | 16.9±51.4 | 0.042 |
| SVKİ ($g/m^{2)}$ | 92.2±20.9 | 68.6±12.7 | 0.001 |
| SVK (g) | 165.9±50.2 | 122.3±29.2 | 0.001 |
| Noradrenalin (ng/ml) | 122.9±62.25 | 165.4±75.9 | 0.057 |
| Adrenalin (pg/ml) | 554.5±437.6 | 357.4±149.14 | >0.05 |
| Carotis İntima-media kalınlığı (mm) | 0.65±0.17 | 0.58±0.1 | >0.05 |
| Spot İdrar Malb/Cr mg/gr | 196±230 | 5.7±4.5 | 0.0001 |
| GFH (ml/dk) | 84.8±22.9 | 105.6±14.57 | 0.001 |
| Ürik Asit (mg/dl) | 5.06±1.416 | 4.2±1.16 | 0.038 |
| Gündüz AKBM Sistolik Kan Basıncı (mmHg) | 135.1±14.9 | 116±8.87 | 0.001 |
| Gündüz AKBM Diastolik Kan Basıncı mmHg | 87.6±12.25 | 73.3±7.24 | 0.001 |
| Gece AKBM Sistolik Kan Basıncı mmHg | 124.1±14.85 | 106.2±10.25 | 0.001 |
| Gece AKBM Diastolik Kan Basıncı mmHg | 78.1±12.01 | 67.2±10.1 | 0.001 |

**SVK:** Sol ventrikül kitlesi **SVKİ:** Sol ventrikül kitle indeksi **Malb/Cr:** Mikroalbumin/Kreatinin oranı **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı **AKBM:** Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu

Çalışmamızdaki her bir grup kendi içinde değerlendirildiğinde serum renalaz düzeyi ile 24 saatlik AKBM, SVKİ, adrenalin, noradrenalin düzeyi ve karotis intima-media kalınlığı arasında korelasyon saptanmazken sadece sağlıklı gruptaki adrenalin düzeyiyle arasında anlamlı bir ilişki gösterildi (p= 0.045). Renalazın subgruplarda diğer parametrelerle korelasyonu Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10:** Renalazın her bir grupta diğer parametrelerle olan korelasyonu

| | Normotansif ODPKBH | Hipertansif ODPKBH | Sağlıklı grup |
|---|---|---|---|
| Renalaz+noradrenalin | 0.583 | 0.551 | 0.095 |
| Renalaz+adrenalin | 0.047 | 0.264 | 0.045 |
| Renalaz+yaş | 0.604 | 0.548 | 0.433 |
| Renalaz+ Carotis intima-media | 0.629 | 0.669 | 0.411 |
| Renalaz+Spot idrarda Ma/cr | 0.651 | 0.113 | 0.675 |
| Renalaz+ GFH | 0.3 | 0.235 | 0.486 |
| Renalaz+LVMI $g/m^2$ | 0.3 | 0.115 | 0.782 |
| Renalaz+gündüz AKBM sistolik kan basıncı | 0.814 | 0.861 | 0.215 |
| Renalaz+gündüz AKBM diastolik kan basıncı | 0.326 | 0.767 | 0.757 |
| Renalaz+gece AKBM sistolik kan basıncı | 0.718 | 0.397 | 0.637 |
| Renalaz+gece diastolik AKBM kan basıncı | 0.449 | 0.211 | 0.787 |

**SVKİ:** Sol ventrikül kitle indeksi **Malb/Cr:** Mikroalbumin/Kreatinin oranı **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı **AKBM:** Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu

## 7. TARTIŞMA

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı en sık görülen herediter renal hastalık olup böbrek fonksiyonları normal olsa bile hipertansiyon en sık karşılaşılan bulgulardan biridir (25, 26). Bu hastalarda kan basıncı normalken sol ventrikül hipertrofisi olduğunu ve bununla renal progresyon arasında olumsuz bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (29, 92). ODPKBH'da renal kistlerin büyümesinin vasküler yapılara bası oluşturması sonrası gelişen iskemiden dolayı RAAS'ın aktive olması sorumlu tutulmakla birlikte son zamanda yapılan bir çalışmada renalaz düzeyiyle basit renal kist arasında negatif korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir (93). ODPKBH'da yaşın ilerlemesiyle birlikte artan renal kist yükünden dolayı başlıca salınım yeri proksimal renal tübülüs olan renalaz enziminin serum düzeyinin azalmasıyla hipertansiyon oluşumunda rol alabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle bu çalışmamızda ODPKBH'larda serum renalaz düzeyi ile 24 saatlik AKBM, SVKİ ve ateroskleroz arasındaki ilişki incelenmesi amaçlanmıştır.

Renalaz enziminin Xu ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışmada böbrekten salınarak sistemik kan basıncı ve kardiak fonksiyonları düzenlediği tanımlanmıştır (85). Ancak literatürde renalaz ve hipertansiyon ilişkisine dair yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Desir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda renalaz düzeyinde azalmanın kan basıncı yüksekliğiyle ilişkisi saptanmıştır (80, 81, 85, 94). Buna karşın 121 hipertansif hastada yapılan bir çalışmada renalaz düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir (76). Lemiesz ve arkadaşlarının primer hipertansif 88 adelösanda yaptığı bir başka çalışmada da benzer şekilde hipertansif grupta renalaz düzeyi daha yüksek saptanmıştır (95). Ayrıca Desir ve arkadaşları renal parankim kaybı ile renalaz düzeyinin doğru orantılı olarak azaldığını bazı çalışmalarda göstermiştir (85). Benzer şekilde Malyszko ve arkadaşları da hipertansif hemodiyaliz hastalarında renalaz düzeyinin normotansif gruba göre daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (88). Ancak bu durumun tersine bazı çalışmalarda ise evre 3-5 KBH ve periton diyalizi hastalarında serum renalaz düzeyinde artış saptanmıştır (96, 97). Bizim çalışmamızda Lemiesz ve Cowley'in yapmış olduğu iki çalışmayla benzer şekilde renalaz düzeyi normotansif ve hipertansif ODPKBH'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Desir ve Wang bu yüksekliğin

nedenini kistik böbrek parankiminde yıkım nedeniyle renalazın fazla salınması, renalaz ölçümü için orjinal çalışmadan farklı doğrulanmamış metotların kullanılması ve hipertansiyona ikincil böbrek dışı organlardan kompansatuvar olarak renalazın fazla salınması ile ilişkilendirmiştir.

Günümüze kadar KBH'da hipertansiyon ve renalaz ilişkisinde çelişkili sonuçlar olmakla birlikte kistik böbrek hastalıklarında renalaz ve hipertansiyon ilişkisine dair Elçioğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu basit böbrek kisti çalışması dışında bir veri mevcut değildir, bizim çalışmamız ODPKBH'da yapılan ilk çalışmadır. Elçioğlu ve arkadaşları basit renal kisti olan hastalarda renalaz düzeyini daha düşük saptarken bunun endotel disfonksiyonuyla ilişkili olabileceğini raporlamışlardır (93). Ancak sistolik ve diastolik kan basıncıyla renalaz düzeyi arasında ilişki gösterilememiştir ve bu durumu çalışma popülasyonunun küçük olmasına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda ise bu verilerin tam tersine renalaz düzeyleri normotansif ve hipertansif ODPKBH'da sağlıklı gruba göre anlamlı oranda yüksek saptanmış ve ancak Elçioğlu ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer olarak kan basıncı düzeyiyle net bir ilişki ortaya konamamıştır. Ayrıca sirkadiyen kan basıncı ritminde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemekle birlikte renalazın dipper-nondipper paternle ilişkisi de saptanamamıştır.

Serum renalaz düzeyi ile GFH ilişkisine bakıldığında yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Desir ve arkadaşları özellikle SDBY'ye ilerledikçe serum renalaz düzeyinin belirgin azalmasına bağlı olarak kan basıncı yüksekliğinin geliştiğini belirtmişlerdir (80). Benzer olarak Xu ve arkadaşları da SDBY'de renalaz düzeyinin önemli ölçüde azaldığını raporlamışlardır (92). Bunun tersine Wang ve arkadaşları GFH >60 ml/dk olan hastalarda, GFH ile renalaz düzeyleri arasında bir ilişki tespit etmezken evre 3-5 hastalarda ise negatif korelasyon saptamışlardır (96). Yine Zbroch ve arkadaşları da hemodiyaliz hastalarında renalaz düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit etmişlerdir (87). GFH >90 ml/dk olan basit böbrek kistli hastalarda Elçioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise yine GFH ile renalaz düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (93). Literatürdeki veriler incelendiğinde özellikle renalaz düzeyinin erken evre KBH'da GFH'den etkilenmediği görülmekle birlikte bizim çalışmamızda da benzer olarak GFH >60

ml/dk olan hastalar alındığından GFH ve renalaz düzeyi arasında bir ilişki tespit edilememiş olabilir.

Wang ve ark. yaptığı çalışmada serum renalaz düzeyi ile katekolaminler arasında güçlü pozitif ilişki saptanmıştır (96). Yine Maciorkowska ve arkadaşları hipertansif hastalarda noradrenalin ve renalaz düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek olarak tespit etmiştir (98). Benzer olarak bizim çalışmamızda da hipertansif ODPKBH grubunda adrenalin ve renalaz düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek, yine normotansif ODPKBH'lı grupta renalaz düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Hipertansif ve normotansif grup arasında ise renalaz ve katekolamin düzeyleri arasında anlamlı farkın olmaması ise örneklem boyutunun küçüklüğünden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Erken evre KBH'da serum renalaz düzeyinin artmış sempatik aktivite nedeniyle yükseldiği göz önüne alındığında bizim çalışmamızda olduğu gibi hipertansif ODPKBH'lı grupta daha düşük GFH ve daha yüksek spot idrar Malb/Cr oranı daha fazla parankim kaybı olduğunu göstermekte ve normotansif ODPKBH'lı gruba göre renalaz seviyesinin daha düşük olmasına sebep olabileceğini düşündürmektedir. Bu durumu destekler nitelikte renal parankim hasarı ile renalaz düzeyinin ilişkisi, Huang ve arkadaşlarının 72 glomerüler biyopsi materyalinin immün histokimyasal incelemesinde kontrol grubuna göre daha düşük renalaz düzeyi tespit edilmesi ile ortaya konmuştur. Daha ilginç olarak bu çalışmada renalaz düzeyi, evre 3 Lee indeksinde pik yapmış, patolojik hasar arttıkça düzeyi giderek azalmıştır (99). Özetle renalaz belli bir renal hasara kadar böbrekten salınmaya devam ederek hasarın ilerlemesiyle sentezinde azalma sonucu ODPKBH'larda kan basıncı yüsekliğinin gelişmesinde katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.

Sol ventrikül kitle indeksi, kardiyovasküler olaylarla ilgili en sensitif göstergelerden biridir ve KBH'da bozulan böbrek fonksiyonlarıyla birlikte SVKİ'de artış çalışmalarda gösterilmiştir (105-108). Schrier ve arkadaşları ODPKBH'lılarda yaptıkları bir çalışmada GFH bozulması, kistlerin büyümesi ve hipertansiyonun sol ventrikül hipertrofisi arasında yakın bir ilişkisi olduğunu göstermiştir (25). Yine başka bir çalışmada ODPKBH'lı borderline hipertansiyonlu çocuklarda böbrek hacmindeki artıştan daha önce SVKİ'de bir artışın tespit edilebileceğini göstermişler ve bu durumun yakından takip edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (109). Bizim

çalışmamızda da bu bulgularla paralel olarak hipertansif ODPKBH'larda normotansif ODPKBH ve kontrol grubuna göre SVK ve SVKİ anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Normotansif ODPKBH'larda SVKİ anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, istatiksel olarak anlamlı olmaması çalışma popülasyonun sayısının düşük olmasına bağlanmıştır. Bu veriler ışığında ODPKBH'da kardiyovasküler olayların erken tahmininde SVKİ'nin kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Günümüzde serum renalaz düzeyi ve SVKİ arasında ilişkiyi gösteren veriler kısıtlı olmakla birlikte Oğuz ve arkadaşlarının periton diyalizi ve hemodiyalizi hastalarında yaptığı iki çalışmada da renalaz düzeyi ve SVKİ arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (110). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde normotansif-hipertansif ODPKBH'da serum renalaz düzeyi ile SVKİ arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında kardiyovasküler nedenler en önemli morbidite ve mortalite nedeni olup endotel disfonksiyonu ve intima media kalınlığı aterosklerozun erken ve geri dönüşümlü en önemli bulgularıdır (111-113). Daha önce yapılan çalışmalarda normotansif ve hipertansif ODPKBH'larda karotis intima-media kalınlığı böbrek fonksiyonları iyi korunmuş hastalarda endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun göstergesi olarak raporlanmıştır. Buna karşın bizim çalışmamızda hipertansif ve normotansif ODPKBH'larında karotis intima-media kalınlığı daha yüksek çıksa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda serum renalaz düzeyiyle karotis intima-media kalınlığı arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Bu duruma genç yaş ağırlıklı hasta popülasyonunun fazla olması, hipertansif grupta ACEİ ve ARB kullanımın ağırlıklı olması ve hasta sayısının düşük olmasının sebep olabileceğini düşünmekteyiz.

RAAS aktivasyonuyla benzer bir mekanizma üzerinden ürik asit düzeyi yüksekliğinin hipertansiyon etyopatogenezinde önemli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (100, 101). Anjiyotensin 2 ve ürik asidin vasküler düz kaslar üzerinde proliferatif ve hipertrofik etkileri olduğu bilinmektedir (102, 103). Lemiesz ve arkadaşlarının adölesanlar üzerine yaptığı bir çalımada serum renalaz ve ürik asit düzeylerinin hipertansif grupta normotansif gruba göre daha yüksek çıktığı tespit edilmiştir (95). KBH'larda Brzózka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise

renalaz ve ürik asid düzeylerinin KBH'lı grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek çıktığı tespit edilmiştir (104). Bizim çalışmamızda da benzer olarak hipertansif ve normotansif ODPKBH'lı hastalarda sağlıklı gruba göre renalaz ve ürik asit düzeyleri daha yüksek tespit edilmekle birlikte renalaz ile ürikasit asit arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu duruma popülasyonun küçük olması, GFR>60 ml/dk olan hastaların dahil edilmesi ve hipertansif grupta özellikle ACEİ ve ARB kullanılması neden olabilir.

Huang ve arkadaşları glomerüler hastalığı mevcut 72 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 24 saatlik idrarda proteinüri miktarıyla renalaz düzeyi arasında ters bir korelasyon olduğunu raporlamışlardır (99). Bizim çalışmamızda da hipertansif grupta normotansif gruba göre Malb/Cr oranı anlamlı olmasa da yüksek çıkmakla beraber hipertansif grupta Huang ve arkadaşlarının çalışmasına paralel olarak proteinüri artışıyla beraber renalaz ters bir korelasyon göstermiştir. Muhtemelen bu ilişkinin renal hasar ilerledikçe ve proteinüri miktarı arttıkça daha belirgin olabileceğini düşünmekle birlikte bizim çalışmamızda erken dönem ODPKBH'lı hastaları çalışmamıza dahil etmemizden ve popülasyonumuzun küçük olmasından dolayı anlamlı bir fark saptamamış olabiliriz.

Hastaların bir kısmının çalışmaya katılmayı kabul etmemesi, bir kısmının ise laboratuvar sonuçlarının yetersiz ve anormal olması nedeniyle çalışmaya alınan hasta popülasyonu düşük kalmıştır. Çalışmaya katılan ODPKBH'lı hastalarda total böbrek volümü hesaplanarak renalaz ile ilişkisi de değerlendirilememiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda renalaz için kullanılan ELIZA metodunun orjinal çalışma metodundan farklı olması çalışmamızın en önemli kısıtlamalarını oluştumaktadır.

## 8. SONUÇ

Çalışmamızda, erken dönem normotansif ve hipertansif ODPKBH'lı hastalarda renalaz düzeyi sağlıklı gruba göre anlamlı oranda yüksek tespit edilmekle birlikte sirkadiyen kan basıncı ritmi, SVKİ ve aterosklerozla ilişkisi gösterilememiştir. Bu konuda böbrek volumünün de dahil edildiği çok merkezli ve daha geniş serili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 9. KAYNAKLAR

1 Graham PC, Lindop GB. The anatomy of the renin-secreting cell in adult polycystic kidney disease. Kidney international. 1988;33(6):1084–1090.

2 Davies F, Coles GA, Harper PS, Williams AJ, Evans C, Cochlin D. Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study. Q J Med 1991; 79:477-85.

3 Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 1993;329:332-42.

4 Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIα Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. Am J Hum Genet 2016; 98:1193-1207.

5 Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2008; 359:1477-85.

6 Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggar-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. Lancet 1999; 353:103-7.

7 Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. Kidney international. 2009;76(2):149–168.

8 Pirson Y. Extrarenal Manifestations of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Mar. 17(2):173-180-80.

9 Reeders ST. Multilocus polycystic disease. Nat Genet. 1992;1:235-7.

10 Le NH, van der Wal A, van der Bent P, Lantinga-van Leeuwen IS, Breuning MH, van Dam H,et al. Increased activity of activator protein-1 transcription factor components ATF2, c-Jun, and c-Fos in human and mouse autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2005;16(9):2724-31.

11 Duplomb L, Droin N, Bouchot O, Thauvin-Robinet C, Bruel AL, Thevenon J, et al. A constitutive BCL2 down-regulation aggravates the phenotype of PKD1-mutant-induced polycystic kidney disease. Hum Mol Genet. 2017 Dec 1;26(23):4680-88.

12 Davidow CJ, Maser RL, Rome LA, Calvet JP, Grantham JJ. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mediates transepithelial fluid secretion by human autosomal dominant polycystic kidney disease epithelium in vitro. Kidney Int. 1996;50(1):208-18.

13 Song CJ, Zimmerman KA, Henke SJ, Yoder BK. Inflammation and Fibrosis in Polycystic Kidney Disease. Results Probl Cell Differ. 2017;60:323-44.

14 Torres VE, Boletta A, Chapman A, Gattone V, Pei Y, Qian Q, et al. Prospects for mTOR inhibitor use in patients with polycystic kidney disease and hamartomatous diseases. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5:1312-29.

15 Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2010; 363:830-40.

16 Novalic Z, van der Wal AM, Leonhard WN, Koehl G, Breuning MH, Geissler EK, et al. Dose-dependent effects of sirolimus on mTOR signaling and polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2012; 23:842-5.

17 Rowe I, Chiaravalli M, Mannella V, Ulisse V, Quilici G, Pema M, et al. Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy. Nat Med 2013; 19:488-93.

18 Olsan EE, Mukherjee S, Wulkersdorfer B, Shillingford JM, Giovannone AJ, Todorov G, et al. Signal transducer and activator of transcription-6 (STAT6) inhibition suppresses renal cyst growth in polycystic kidney disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108:18067-72.

19 Bello-Reuss E, Holubec K, Rajaraman S. Angiogenesis in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney Int. 2001;60(1):37-45.

20 Gallagher AR, Germino GG, Somlo S. Molecular advances in autosomal dominant polycystic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17(2):118-30.

21 Lanoix J, D'Agati V, Szabolcs M, Trudel M. Dysregulation of cellular proliferation and apoptosis mediates human autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Oncogene. 1996;13(6):1153–60.

22 Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. Kidney international. 2004;66(4):1561–9.

23 Peter C Harris, PhD and Vicente E Torres, MD. Polycystic Kidney Disease, Annu Rev Med. 2009;60:321-37.

24 Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggar-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. Lancet 1999; 353:103-7.

25 Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Sep. 20(9):1888-93.

26 Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW, et al. Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Apr. 4(4):820-9.

27. Takamitsu Saigusa and P. Darwin Bell Molecular Pathways and Therapies in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. Physiology (Bethesda). 2015 May; 30(3): 195–207.

28 Ecder T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nature Reviews Nephrology. 2009;5(4):221-8.

29 Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney international. 1992;41(5):1311–9.

30 Hossack KF, Moreno CA, Vanway CW, Burdick DC. Frequency of cardiac contusion in nonpenetrating chest injury. Am J Cardiol. 1988;61:391-4.

31 Fick GM, Gabow PA Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. Kidney Int. 1994;46(4):951-64.

32 Leier CV, Baker PB, Kilman JW, Wooley CF. Cardiovascular abnormalities associated with adult polycystic kidney disease. Ann Intern Med. 1984;100(5):683-8.

33 Itty CT, Farshid A, Talaulikar G. Spontaneous coronary artery dissection in a woman with polycystic kidney disease Am J Kidney Dis. 2009 Mar;53(3):518-21.

34 Basile C, Lucarelli K, Langialonga T. Spontaneous coronary artery dissection: One more extrarenal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease? J Nephrol. 2009 May;22(3):414-6.

35 Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 1992; 20:140-3.

36 Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. Journal of the American Society of Nephrology. 1997;8(10):1560–7.

37 Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease--more than a renal disease. Am J Kidney Dis 1990; 16:403-13.

38 Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 1993; 22:513-9.

39 Mufti UB, Nalagatla SK. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. Journal of endourology. 2010;24(10):1557–61.

40 Grampsas SA, Chandhoke PS, Fan J, Glass MA, Townsend R, Johnson AM, et al. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. American journal of kidney diseases. 2000;36(1):53–7.

41 Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Manco-Johnson ML, Duley IT, Everson GT, et al. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. Hepatology 1990; 11:1033-7.

42 Everson GT. Hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 1993; 22:520-5.

43 Chauveau D, Fakhouri F, Grünfeld JP. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. J Am Soc Nephrol 2000; 11:1767-75.

44 Kim JA, Blumenfeld JD, Chhabra S, Dutruel SP, Thimmappa ND, Bobb WO, et al. Pancreatic Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Prevalence and Association with PKD2 Gene Mutations. Radiology 2016; 280:762-70.

45 Sato Y, Mukai M, Sasaki M, Kitao A, Yoneda N, Kobayashi D, et al. Intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas associated with polycystic liver and kidney disease. Pathol Int 2009; 59:201-4.

46 Torra R, Nicolau C, Badenas C, Navarro S, Pérez L, Estivill X, et al. Ultrasonographic study ofpancreatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Nephrol 1997;47:19-22.

47 Chauveau D, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, Macnicol A, Gonzalo A, Grünfeld JP. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int. 1994;45(4):1140-6.

48 Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: how to diagnose and who to screen. Am J Kidney Dis. 1993;22:526-31.

49 Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2011;10:626-36.

50 Sharp CK, Zeligman BE, Johnson AM, Duley I, Gabow PA. Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage renal disease. American journal of kidney diseases. 1999;34(5):863–8.

51 Mikolajczyk AE, Te HS, Chapman AB. Gastrointestinal manifestations of autosomal-dominant polycystic kidney disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017;15(1):17–24.

52 Keith DS, Torres VE, King BF, Zincki H, Farrow GM. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 1994;4(9):1661.

53 Yu TM, Chuang YW, Yu MC, Chen CH, Yang CK, Huang ST, et al. Risk of cancer in patients with polycystic kidney disease: a propensity-score matched analysis of a nationwide, population-based cohort study. Lancet Oncol 2016; 17:1419-25.

54 Shaikewitz ST, Chapman A: Autosomal recessive polycystic kidney disease: issues regarding the variability of clinical presentation. J Am Soc Nephrol. 1993 Jun; 3(12):1858-62.

55 Bengtsson U, Hedman L, Svalander C. Adult type of polycystic kidney disease in a newborn child. Acta Med Scand 1975;197:447-50.

56 Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. Lancet 1994; 343:824-7.

57 Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA, et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. Kidney Int 2003;64:1035-45.

58 Mosetti MA, Leonardou P, Motohara T, Kanematsu M, Armao D, Semelka RC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: MR imaging evaluation using current techniques. J Magn Reson Imaging. 2003 Aug;18(2):210-5.

59 Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Jan. 1(1):148-57.

60 Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006 May 18. 354(20):2122-30.

61 Torra R, Badenas C, Darnell A, Nicolau C, Volpini V, Revert L, et al. Linkage, clinical features, and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2. *J Am Soc Nephrol*. 1996 Oct. 7(10):2142-51.

62 Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2014; 371:2255-66.

63 Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2014; 371:2267-76.

64 Namli S, Oflaz H, Turgut F, Alisir S, Tufan F, Ucar A, et al. Improvement of endothelial dysfunction with simvastatin in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Ren Fail 2007; 29:55-9.

65 Bremmer MS, Jacobs SC. Renal artery embolization for the symptomatic treatment of adult polycystic kidney disease. Nat Clin Pract Nephrol 2008; 4:236-7.

66 Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, Wang W, Gitomer B, Strain JD, et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9:889-96.

67 Sallée M, Rafat C, Zahar JR, Paulmier B, Grünfeld JP, Knebelmann B, et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology.2009;4(7):1183–9.

68 Ubara Y, Katori H, Tagami T, Tanaka S, Yokota M, Matsushita Y, et al. Transcatheter renal arterial embolization therapy on a patient with polycystic kidney disease on hemodialysis. Am J Kidney Dis 1999; 34:926-31.

69 Hogan MC, Norby SM. Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. Advances in chronic kidney disease. 2010;17(3):e1–e16.

70 Meijer E, Visser FW, van Aerts RMM, Blijdorp CJ, Casteleijn NF, D'Agnolo HMA, et al. Effect of Lanreotide on Kidney Function in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: The DIPAK 1 Randomized Clinical Trial. JAMA 2018; 320:2010-2019.

71 Chrispijn M, Nevens F, Gevers TJ, Vanslembrouck R, van Oijen MG, Coudyzer W, et al. The long-term outcome of patients with polycystic liver disease treated with lanreotide. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35:266-74.

72 Mariani L, Bianchetti MG, Schroth G, Seiler RW. Cerebral aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease—to screen, to clip, to coil? Nephrology Dialysis Transplantation. 1999;14(10):2319–22.

73 Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006 May 18. 354(20):2122-30.

74 Woo DD, Miao SY, Pelayo JC, Woolf AS. Taxol inhibits progression of congenital polycystic kidney disease. Nature. 1994;368(6473):750-753.

75 Patel V, Chowdhury R, Igarashi P. Advances in the pathogenesis and treatment of polycystic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2009;18(2):99-106.

76 Cowley BD Jr, Gudapaty S, Kraybill AL, Barash BD, Harding MA, Calvet JP, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in the rat. Kidney Int. 1993;43(3):522-34.

77 Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, , et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6:2499-507.

78 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2012; 367:2407-18.

79 Hennebry SC, Eikelis N, Socratous F, Desir G, Lambert G, Schlaich M. Renalase, a novel soluble FAD-dependent protein, is synthesized in the brain and peripheral nerves. Mol Psychiatry 2010;15: 234–6.

80 Desir GV. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by renalase. Kidney Int 2009;76: 366–70.

81 Desir GV, Tang L, Wang P, Li G, Sampaio Maia B, Quelhas-Santos J, et al. Renalase lowers ambulatory blood pressure by metabolizing circulating catecholamines. J Am Heart Assoc 2012;1:e002634.

82 Milani M, Ciriello F, Baroni S, Pandini V, Canevari G, Bolognesi M, et al. FAD-binding site and NADP reactivity in human renalase: a new enzyme involved in blood pressure regulation. J Molecular Biol 2011;411: 463–73.

83 Muller J, Barajas L. Electron microscopic and histochemical evidence for a tubular innervation in the renal cortex of the monkey. J Ultrastructure Res 1972;41: 533–49.

84 DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. Physiol Rev 1997;77:75–197.

85 Li G, Xu J, Wang P, Velazquez H, Li Y, Wu Y, et al. Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of renalase. Circulation 2008;117: 1277–82.

86 Gu R, Lu W, Xie J, Bai J, Xu B. Renalase deficiency in heart failure model of rats—a potential mechanism underlying circulating norepinephrine accumulation. PLoS ONE 2011;6:e14633.

87 Zbroch E, Malyszko J, Malyszko JS, Koc-Zorawska E, Mysliwiec M. Renalase, a novel enzyme involved in blood pressure regulation, is related to kidney function but not to blood pressure in hemodialysis patients. Kidney Blood Pressure Res 2012;35:395–9.

88 Malyszko J, Koc-Zorawska E, Malyszko JS, Kozminski P, Zbroch E, Mysliwiec M. Renalase, stroke, and hypertension in hemodialyzed patients. Renal Fail 2012;34:727–31.

89 Malyszko J, Zbroch E, Malyszko JS, Koc-Zorawska E, Mysliwiec M. Renalase, a novel regulator of blood pressure, is predicted by kidney function in renal transplant recipients. Transplant Proc 2011;43:3004–7.

90 Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345-52.

91 Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JM, Bourgoun M, et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:582-91.

92 A. K. Saggar-Malik, C. G. Missouris, J. S. Gill, D. R. Singer, N. D. Markandu, G. A. MacGregor, Left ventricular mass in normotensive subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. BMJ. 1994 Dec 17; 309(6969): 1617–8.

93 Elcioglu OC, Afsar B, Takir M, Toprak AE, Bakan A, Bakan S et al. Renalase: Another puzzle piece between hypertension and simple renal cysts? Int Urol Nephrol (2015) 47:1181–6.

94 Desir GV. The author replies: does renalase degrade catecholamines? Kidney International Volume 79, Issue 12, 2 June 2011, Pages 1380-1.

95 Lemiesz M, Tenderenda-Banasiuk E, Sosnowska D, Taranta-Janusz K, Wasilewska A. Serum Renalase Levels in Adolescents with Primary Hypertension Pediatr Cardiol. 2018; 39(6): 1258–64.

96 Wang F, Li J, Xing T, Xie Y, Wang N. Serum renalase is related to catecholamine levels and renal function. Clin Exp Nephrol. 2015 Feb;19(1):92-8.

97 Gok Oguz E, Akoglu H, Ulusal Okyay G, Karaveli Gursoy G, Yildirim T, Merhametsiz O, et al. Increased serum renalase in peritoneal dialysis patients: Is it related to cardiovascular disease risk? Nefrologia. 2017 Mar - Apr;37(2):189-94.

98 Maciorkowska D, Zbroch E, Malyszko J. Circulating renalase, catecholamines, and vascular adhesion protein 1 in hypertensive patients. J Am Soc Hypertens. 2015 Nov;9(11):855-64.

99 Huang YS, Lai JB, Li SF, Wang T, Liu YN, Zhang QX et al. Relationship between Renalase Expression and Kidney Disease: an Observational Study in 72 Patients Undergoing Renal Biopsy. Curr Med Sci. 2018 Apr;38(2):268-76.

100 Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension. 2001 Nov;38(5):1101-6.

101 Saito I, Saruta T, Kondo K, Nakamura R, Oguro T, Yamagami K, et al. Serum uric acid and the renin–angiotensin system in hypertension. J Am Geriatr Soc. 1978 Jun;26(6):241-7.

102 Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the renin-angiotensin system. J Hypertens 26:269–75.

103 Berk BC. Vascular smooth muscle growth: autocrine growth mechanisms. Physiol Rev 2001; 81:999–1030.

104 Gluba-Brzózka A, Michalska-Kasiczak M, Franczyk-Skóra B, Nocuń M, Banach M, Rysz J. Markers of increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. Lipids Health Dis. 2014 Aug 21;13:135.

105 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989;110:101-7.

106 Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. J Am Coll Cardiol 2001;38:1829-35.

107 Gross ML, Ritz E. Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia – beyond coronary heart disease. Semin Dial. 2008;21:308–18.

108 Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giacone G, Stancanelli B, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. Kidney Int. 2004;65:1492–8.

109 Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney diseaseand borderline hypertension. Kidney Int. 2008 Nov;74(9):1192-6.

110 Oguz EG, Gursoy GK, Yayar O, Yildirim T, Cimen T, Bulut C, et at. Increased serum renalase in hemodialysis patients: is it related to left ventricular hypertrophy? Ren Fail. 2016 Sep;38(8):1180-6.

111 Kocaman O, Oflaz H, Yekeler E, Dursun M, Erdogan D, Demirel S, et al. Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2004 May;43(5):854-60.

112 Turkmen K, Oflaz H, Uslu B, Cimen AO, Elitok A, Kasikcioglu E, et al. Coronary Flow Velocity Reserve and Carotid Intima Media Thickness in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: From Impaired Tubules to Impaired Carotid and Coronary Arteries Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Jul;3(4):986-91.

113 Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21:93–111.